

REAKTIONSVERHALTEN VON PTERINEN GEGENÜBER AMMONIAK UND SYNTHESE VON ^{13}C -MARKIERTEN XANTHOPTERINEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
KONRAD THEODOR BAUMGARTNER
von Winterthur ZH und Oensingen SO

Begutachtet von
Herrn Prof. Dr. M. Viscontini

Zürich 1981

Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

REAKTIONSVERHALTEN VON PTERINEN GEGENÜBER AMMONIAK UND SYNTHESE VON ^{13}C -MARKIERTEN XANTHOPTERINEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
KONRAD THEODOR BAUMGARTNER
von Winterthur ZH und Oensingen SO

Begutachtet von
Herrn Prof. Dr. M. Viscontini

Zürich 1981
Zentralstelle der Studentenschaft



Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit

Meinem geschätzten Lehrer,

Herrn Prof.Dr. M.Viscontini

und

Herrn Dr.J.H. Bieri

unter deren Leitung die vorliegende Arbeit
ausgeführt wurde, danke ich herzlich für ihr
stetes Interesse und ihre grosszügige und
wertvolle Unterstützung.

Ich danke allen herzlich, die mich in meiner Arbeit unterstützt haben, insbesondere

Herrn Prof.Dr. G.Wagnière und Herrn Dr.R.E.Geiger für wertvolle Diskussionen im Zusammenhang mit den quantenchemischen Berechnungen, Herrn Dr. J.Kuhn für die Benützung seines CNDO-Programmes, dem Rechenzentrum der Universität Zürich für die Gewährung der Rechenzeit, Herrn Prof.Dr. W.von Philipsborn und seinen Mitarbeitern, insbesondere Herrn Dr.W. Schwotzer und Herrn E.Vonbank für die Aufnahme der NMR.-Spektren.

Herrn Prof.Dr. M.Hesse und seinen Mitarbeitern für die Messung der MS.-Spektren,

Herrn H.Frohofer und seinen Mitarbeitern für die Ausführung von Mikroanalysen,

Herrn Th.Wechsler, dessen Diplomarbeit die Synthese von ^{13}C -markierten Xanthopteren erst möglich machte,

meinen Studienkollegen FrI. H.Meier und Herrn Dr.H.J.Furrer für ihre Freundschaft und für wertvolle Diskussionen,

Fr. E.Rühl für die Reinschrift dieser Arbeit und meiner Frau Beatrix für das Zeichnen der Formeln.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I	Einleitung und Problemstellung	12
II	Theoretischer Teil	15
	1. Grenzorbital-Methode	15
	1.1. Quantitative Behandlung der chemischen Reaktivität	15
	1.1.1. Störungstheorie	15
	1.1.2. Gleichung zur Abschätzung der chemischen Reaktivität	17
	1.1.3. Ladungs- und grenzorbital-kontrollierte Reaktionen	18
	1.1.4. Grenzorbitaldichte	19
	1.2. Anwendung der Grenzorbital-Methode auf das Reaktionsverhalten von Stickstoff-Heterocyclen gegenüber Nucleophilen	19
	1.2.1. Pyridinium Kation	19
	1.2.2. Pyrimidin Kation	21
	1.2.3. Uracil	23
III	Eigene Arbeiten	25
	1. Reaktionsverhalten von Pterinen gegenüber Ammoniak	25
	1.1. Synthese von 7-Aminoxanthopterin	25
	1.1.1. Synthese	25
	1.1.2. Struktur	26
	1.1.3. Mechanismus	31
	1.2. Anwendung der Grenzorbital-Methode auf das Reaktionsverhalten von Pterinen gegenüber Nucleophilen	32
	1.2.1. Reaktionsverhalten gegenüber Ammoniak	32
	1.2.1.1. Xanthopterin	34
	1.2.1.2. Xanthopterin-7-carbonsäure	35
	1.2.1.3. 7,8-Dihydropterin	39

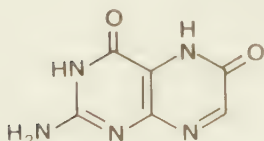
1.2.1.4.	Pterin, Pterin-7-carbonsäure, Isoxanthopterin und Isoxanthopterin-6-carbonsäure	40
1.2.1.5.	6-Oxo-5,6-dihydropteridin	43
1.2.1.6.	Pteridin	44
1.2.1.7.	Zusammenfassung	45
1.2.2.	Reaktionen mit anderen Nucleophilen	47
2.	Synthese von ^{13}C -markierten Xanthopterin	49
2.1.	Synthese von ^{13}C -markiertem Xanthopterin	49
2.2.	Synthese von ^{13}C -markierten Xanthopterin-Derivaten	52
3.	Versuch der Synthese von Xanthopterin-7-carbonsäure durch intramolekulare Cyclisierung	54
4.	CNDO-Rechnungen	56
4.1.	Geometrie der berechneten Verbindungen	56
4.2.	Einfluss der Geometrie der Moleküle auf die Resultate der CNDO-Rechnungen	57
4.3.	Experimentelle Elektronendichte	60
4.4.	Korrelation zwischen ^{13}C -Resonanzfrequenzen und Elektronendichten	63
4.4.1.	Korrelation zwischen ^{13}C -Resonanzfrequenzen von Stickstoff-Heterocyclen und den CNDO- π -Elektronen- bzw. Gesamtladungsdichten	64
4.4.1.1.	Korrelation mit π -Elektronendichten	64
4.4.1.2.	Korrelation mit Gesamtladungsdichten	64
4.4.2.	Zuordnung der ^{13}C -Resonanzsignale von Xanthopterin-Derivaten	69
4.4.3.	Struktur von 7-Aminoxanthopterin	72
IV	Experimenteller Teil	74
V	Anhang	87
1.	Rechenmethode	87
1.1.	Näherungen in der Quantenchemie	87
1.2.	Semiempirische Methoden	87
1.2.1.	Allgemeines	87
1.2.2.	Fock-Matrix und Parametrisierung der CNDO-Rechnungen	89

	1.3. Computerprogramme	92
	2. Resultate der CNDO-Rechnungen	92
VI	Zusammenfassung	105
VII	Literaturverzeichnis	106

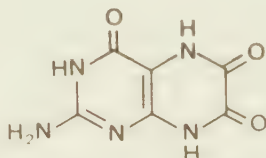
I EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Geschichte der Pteridin-Chemie [1] beginnt mit den, Ende des letzten Jahrhunderts von F.G.Hopkins durchgeführten Untersuchungen über Pigmentfarben in den Flügeln von Schmetterlingen [2]. Eine systematische Bearbeitung erfuhr dieses Gebiet aber erst seit 1924, als sich H.Wieland und Cl.Schöpf die Aufklärung der chemischen Natur der Schmetterlingspigmente zum Ziel setzten.

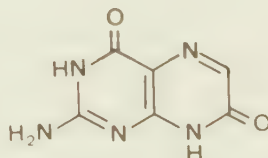
Obwohl ihnen schon bald die Isolierung und Reindarstellung des gelben Farbstoffes [3] aus den Flügeln des Zitronenfalters sowie des farblosen Pigmentes [4] der Kohlweisslinge gelang, traten bei der Konstitutionsermittlung dieser beiden, Xanthopterin und Leukopterin genannten Naturprodukte, unerwartet grosse Schwierigkeiten auf. Erst 1940 konnte R.Purrmann [5,6,7] zeigen, dass sowohl das Leukopterin und Xanthopterin als auch



Xanthopterin



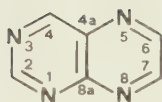
Leukopterin



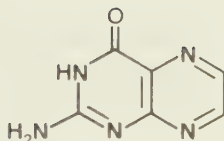
Isoxanthopterin

das 1933 beschriebene Isoxanthopterin [8] Derivate eines bicyclischen, stickstoffhaltigen Ringsystems, des Pyrimido [4.5-b]-pyrazins, sind, dem H.Wieland [9] 1941 den Namen Pteridin gab.

Ursprünglich wurde der Begriff "Pterin" als Sammelname für alle Schmetterlings- und Insektenpigmente verwendet. Da jedoch alle natürlich vorkommenden "Pterine" einen gleichartig substituierten Pyrimidinring aufwiesen, schlug Viscontini vor, den Namen Pterin auf das 2-Amino-4-oxo-dihydropteridin (Pterin) und seine Derivate zu beschränken [10].



Pteridin



Pterin

Amino-Derivate des Pterins sind allgemein von pharmakologischer Bedeutung [11]. Es ist deshalb von Interesse, das Reaktionsverhalten von Pterinen gegenüber Ammoniak näher zu untersuchen:

Die Reaktionen der Pteridine werden durch Art und Zahl der Substituenten beeinflusst. Der Grundkörper, das Pteridin, ist weniger aromatisch als Naphtalin. Die Gründe dafür sind in der Anhäufung von vier Stickstoffatomen im Ring und in deren Wechselwirkung mit den zehn π -Elektronen zu suchen, was eine starke Verminderung der Resonanzenergie zur Folge hat. Pteridin wird deshalb sowohl durch Säuren als auch durch Alkalien unter Oeffnung des Pyrimidinrings abgebaut [12]. Mit zunehmender Zahl starker Elektronendonator-Gruppen wie OH und NH_2 wird das Elektronen-defizit kompensiert und das Pteridin-Ringsystem erhält seine, von den natürlichen Pteridinen her bekannte Stabilität [13]: Pterin wird in siedender HCl-Lösung nicht mehr unter Ringöffnung abgebaut, sondern es erfolgt Substitution zum 2,4-Dioxo-1,2,3,4 -tetrahydropteridin [14] und Xanthopterin ist selbst in 7N siedender HCl stabil [3].

Nucleophile Additionen von Ammoniak an Pterinensind in 4-Stellung von Pteridin [15], in 7-Stellung von 6-Oxo-5,6-dihydropteridin [16] und in 6-Stellung von 7,8-Dihydropterin [17] bekannt. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass sich auch Xanthopterin und Xanthopterin-7-carbonsäure in 7-Stellung mit Ammoniak umsetzen lassen.

Zur NMR-spektroskopischen Abklärung des Reaktionsmechanismus und der Struktur des gebildeten 7-Aminoxanthopterins war die Synthese von ^{13}C -markierten Verbindungen notwendig, da Xanthopterine in NH_4OH nur sehr schlecht und in neutralen Lösungsmitteln gar nicht löslich sind.

Im Gegensatz zu Xanthopterin und Xanthopterin-7-carbonsäure reagieren Pterin, Isoxanthopterin und die entsprechenden Carbonsäure-Derivate nicht mit Ammoniak. Zum Verständnis dieses unterschiedlichen Reaktionsverhaltens wird die Grenzorbital-Methode (vgl. theoret. Teil) herangezogen.¹⁾ In der Literatur sind bereits Beispiele für die erfolgreiche Anwendung dieser Theorie auf das Reaktionsverhalten von Stickstoff-Heterocyclen gegenüber Nucleophilen bekannt (vgl. theoret. Teil). Die Berechnung der Ladungs- und Orbitaldichten erfolgte mit dem CNDO-Verfahren [20,21]. Diese Rechenmethode wurde schon von Bieri und Geiger zur Abklärung unerwarteter Eigenschaften oxidierter und hydrierter Pterine eingesetzt [22]. Ein systematisches Durchrechnen verschiedener Stickstoff-Heterocyclen zeigte ausserdem, dass das CNDO-Verfahren mit gutem Erfolg die Moleküleigenschaften von Pyrimidin, Pyrazin, Pteridinen und Pterinen wiedergibt [23].

1) Ein Teil dieser Arbeit wurde in [18] und [19] publiziert.

II THEORETISCHER TEIL

1. Grenzorbital-Methode

1.1. Quantitative Behandlung der chemischen Reaktivität

Die quantitative Behandlung der Reaktivität ist eines der schwierigsten Probleme der Chemie und von besonderer Bedeutung auf dem Gebiet der Reaktionsmechanismen. Die chemische Reaktivität wird üblicherweise mit Hilfe der Theorie des Uebergangszustandes erörtert [24]. Dieses Verfahren hat aber insofern Grenzen, als, abgesehen von den einfachsten Reaktionen, weder die Aktivierungsenthalpie noch die Aktivierungsentropie mit angemessener Genauigkeit berechnet werden können.

Der Chemiker verlangt nach einer Näherung, die sich auf grosse Moleküle anwenden lässt, und er ist besonders daran interessiert, wie sich bestimmte strukturelle Änderungen auf Reaktivität und Produktzusammensetzung auswirken. In den letzten Jahren ist das Prinzip von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie [25], das auf einfache Weise aufzeigt, welche Reaktionen stattfinden können und welche nicht, bei der Untersuchung von konzertierten Reaktionen besonders erfolgreich gewesen. In jüngerer Zeit ist es dank der Molekülorbitaltheorie gelungen, auch viele andere Aspekte der chemischen Reaktivität besser zu verstehen [26,27]. Diese neueren Arbeiten beruhen auf der störungstheoretischen Behandlung der MO-Theorie (perturbation theory, Störungstheorie), welche als Grenzorbital-Methode (GOM) von Fukui [28] bekannt wurde.

1.1.1. Störungstheorie

Im Gegensatz zur Theorie des Uebergangszustandes versucht die Störungsmethode [29] nicht, die Aktivierungsenergie einer Reaktion zu berechnen. Es wird vielmehr die Energieänderung im Anfangszustand der Reaktion untersucht, in welchem die Orbitale der Reaktanden miteinander in Wechselwirkung treten (d.h. sich gegenseitig stören). Im wesentlichen wird dabei die Anfangssteigung der Energiekurve bestimmt. Unter der Annahme, dass in der Nähe des Uebergangszustandes nicht irgendetwas Unvorhergesehenes

passiert, gestatten die Steigungen der verschiedenen Reaktionspfade eine Vorhersage darüber, welcher Uebergangszustand leichter zu erreichen ist.

Die grundlegende Idee der Störungstheorie, welche von Coulson und Longuet-Higgins [30] auf heteroaromatische Verbindungen angewendet wurde, besteht darin, dass beim Annähern zweier wechselwirkender Systeme die gemeinsame Wellenfunktion des gestörten Gesamtsystems durch geeignete Kombinationen der Wellenfunktionen der beiden ungestörten Moleküle gegeben ist. Die gesamte Störungsenergie kann dadurch erhalten werden, dass die Wechselwirkung eines jeden Orbitalpaares getrennt untersucht wird. Da die Wechselwirkung besonders gross ist, wenn sich die Energien der wechselwirkenden Orbitale nicht sehr stark voneinander unterscheiden, wird klar, warum man die HOMO/LUMO-Wechselwirkung betrachtet und weshalb diese sog. Grenzorbitale so wichtig sind. Zwar tragen auch die Wechselwirkungen zwischen den anderen besetzten und unbesetzten Orbitalen zur Gesamtenergie der Wechselwirkung und damit zur Energieverringering bei. Aber ihr Einfluss ist normalerweise geringer als derjenige der HOMO/LUMO-Kombination [27].

Verglichen mit der HOMO/HOMO-Wechselwirkung ist die HOMO/LUMO-Wechselwirkung allerdings klein. Der Grund ist in der Aehnlichkeit der Orbitalenergien im ersten Fall zu suchen, während sich im zweiten die Energien des höchsten besetzten Orbitals des einen Moleküls von der des niedrigsten unbesetzten MO's des zweiten Moleküls deutlich unterscheidet [27]. (In der mathematischen Formulierung der Störungstheorie wird die HOMO/HOMO-Wechselwirkung als Wechselwirkung 1.Ordnung, die HOMO/LUMO-Wechselwirkung hingegen als solche 2.Ordnung bezeichnet.) Gleiches gilt für viele der Wechselwirkungen zwischen den anderen besetzten Orbitalen der einen Verbindung und den besetzten MO's des Reaktionspartners. Obwohl sich bindende und antibindende Wechselwirkungen bis zu einem gewissen Grade aufheben, werden die antibindenden Effekte zwischen den beiden Molekülen deutlich überwiegen: Es sind viele Orbitale, die sich auf diese Weise beeinflussen, und ihre Wechselwirkungen sind 1.Ordnung. Sie tragen zu den Aktivierungsenergien vieler Reaktionen bei. Die Wechselwirkungen 2.Ordnung sind zwar völlig bindender Natur und reduzieren deshalb die Aktivierungsenergie, sie sind aber recht klein. Die HOMO/LUMO-Wechselwirkung ist ledig-

lich die grösste von vielen kleinen Wechselwirkungen. Im nächsten Abschnitt wird eine Gleichung beschrieben, die eine quantitative Ermittlung der Stärke dieser Wechselwirkungen erlaubt.

1.1.2. Gleichung zur Abschätzung der chemischen Reaktivität

Von der Störungstheorie ausgehend haben Klopman [31] und Salem [32] für die Energiedifferenz ΔE , welche bei der Wechselwirkung zwischen den Reaktanden resultiert, folgende Gleichung abgeleitet [27] :

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{1. Term}} - \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{2. Term}} + \underbrace{\sum_r \sum_s^{\text{bes. unbes.}} - \sum_s \sum_r^{\text{bes. unbes.}} \frac{2(\sum_{ab} C_{ra} C_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_{\text{3. Term}} \quad \text{Gl. (1)}$$

Hierin bedeuten:

- q_a und q_b die Elektronenpopulationen in den Atomorbitalen a und b;
- β und S Resonanz- bzw. Ueberlappungsintegral;
- Q_k und Q_l die Gesamtladungen an den Atomen k und l;
- ϵ die lokale Dielektrizitätskonstante;
- R_{kl} den Abstand zwischen den Atomen k und l;
- c_{ra} den Koeffizienten des Atomorbitals a im Molekülorbital r, wobei sich r auf die MOs des einen und s auf diejenigen des anderen Moleküls bezieht;
- E_r die Energie des Molekülorbitals r.

a) Bedeutung des 1.Terms

Der erste Term, die sog. closed-shell-Abstossung 1.Ordnung berücksichtigt die Wechselwirkung der besetzten Orbitale des einen Moleküls mit den besetzten des zweiten. Insgesamt steht dieser Teil der Gleichung deshalb für eine antibindende Wechselwirkung.

Im allgemeinen ist Term 1 grösser als die beiden anderen Teile der Gleichung und er repräsentiert einen grossen Teil der Aktivierungsenthalpie vieler Reaktionen. Eine wichtige Eigenschaft von Term 1 ist, dass er normalerweise für zwei alternative Reaktionswege sehr ähnlich ist. Wenn beispielsweise ein Molekül an zwei verschiedenen Stellen angegriffen werden kann, wird der erste Term für beide Positionen praktisch gleich gross sein. Da die Grenzorbitaltheorie meist dazu benutzt wird, Reaktivitätsunterschiede zu erklären, kann dieser erste Term vernachlässigt werden.

b) Bedeutung des 2.Terms

Term 2 steht für die Coulombsche Abstossung oder Anziehung. Dieser Teil der Gleichung, in dem die Gesamtladung Q an jedem Atom eine Rolle spielt, ist offensichtlich von Bedeutung, wenn Ionen oder polare Moleküle miteinander reagieren.

c) Bedeutung des 3.Terms

Der dritte Term repräsentiert die Wechselwirkung aller besetzten mit allen unbesetzten Orbitalen korrekter Symmetrie. Dieser Ausdruck berücksichtigt die Störungen 2.Ordnung und gilt nur, wenn $E_r \neq E_s$ ist. Dabei leisten HOMO und LUMO den grössten Beitrag, da für sie $E_r - E_s$ den kleinsten Wert gibt. Beschränkt man sich ausserdem auf das HOMO eines Nucleophils und das LUMO eines Elektrophils (die Wechselwirkung des LUMO des Nucleophils mit dem HOMO des Elektrophils ist viel unwirksamer, da $E_r - E_s$ in diesem Fall relativ gross wird), so kann man Gl. (1) vereinfachen [27]:

$$\Delta E = - \frac{Q_{k(nu)} \cdot Q_{l(el)}}{E \cdot R_{kl}} + \frac{2 (c_{a(nu)}^{HOMO} \cdot c_{b(el)}^{LUMO} \cdot \beta)^2}{E_{nu}^{HOMO} - E_{el}^{LUMO}} \quad \text{Gl. (2)}$$

Coulomb-Term Grenzorbal-Term

1.1.3. Ladungs- und grenzorbal-kontrollierte Reaktionen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass beim Zusammentreffen zweier Moleküle drei Hauptkräfte in Aktion treten:

1. Die Wechselwirkung zwischen den besetzten Orbitalen des einen Moleküls und den besetzten des anderen führt insgesamt zu einer Zunahme der Energie, d.h. zu einer Abstossung zwischen den Molekülen.

2. Jede positive Ladung des einen Moleküls zieht jede negative des zweiten an (und stösst jede positive ab).
3. Die besetzten Orbitale, vor allen Dingen die höchsten besetzten, eines Reaktanden treten mit den unbesetzten Orbitalen, vornehmlich den tiefsten unbesetzten, des zweiten in Wechselwirkung, was eine Energieerniedrigung, d.h. eine Anziehung zwischen den Molekülen zur Folge hat.

Falls vor allem der 2.Term (Coulomb-Term) zur Störungsenergie ΔE beiträgt, so spricht man von einem ladungs-kontrollierten Verlauf der Reaktion. Stimmen dagegen die Hauptbeiträge vom 3.Term (Grenzorbital-Term), so erfolgt die Reaktion grenzorbital-kontrolliert [31] .

1.1.4. Grenzorbitaldichte

Im Falle einer grenzorbital-kontrollierten Reaktion wird ΔE vor allem durch den Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Nucleophils und dem LUMO des Elektrophils beeinflusst. Nach Fukui ist deshalb diejenige Stelle einer Molekel am ehesten befähigt zu reagieren, welche die grösste Grenzorbitaldichte aufweist [28] ²⁾. Ist das angreifende Reagens ein Nucleophil bzw. ein Elektrophil, so wirkt das LUMO bzw. das HOMO als Grenzorbital.

1.2. Anwendung der Grenzorbital-Methode auf das Reaktionsverhalten von Stickstoff-Heterocyclen gegenüber Nucleophilen

1.2.1. Pyridinium Kation

Das Pyridinium-Kation wird von nucleophilen Reagenzien an C(2) und C(4) angegriffen. Wie Figur 1 zeigt, weist die Gesamtladungsdichte an C(2) von +0,241 darauf hin, dass Ladungs-kontrolle, d.h. Reaktionen mit harten Nucleophilen (harte Nucleophile besitzen, verglichen mit weichen Nucleophilen, energetisch tiefliegende HOMOS [27]), die C(2) Position begünstigt.

2) $2 \left(c_i^{(LUMO)} \right)^2$: Grenzorbitaldichte bei nucleophilem Angriff.

$2 \left(c_i^{(HOMO)} \right)^2$: Grenzorbitaldichte bei elektrophilem Angriff.

$c_i^{(LUMO)}$: Koeffizient des Atomorbitals i im LUMO des betreffenden Moleküls.

Dies ist der Fall bei relativ harten Nucleophilen wie Hydroxid-, Amid- oder Borhydrid-Ionen sowie Grignard-Reagenzien [33] .

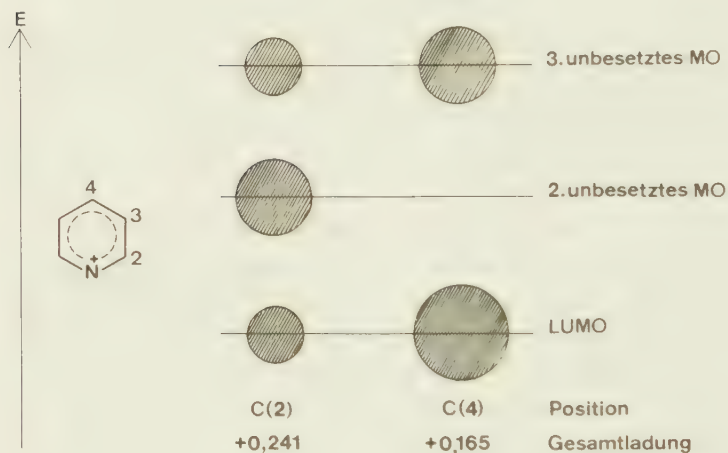


Fig. 1. Gesamtladung und $(c_i^n)^2$ der drei tiefstliegenden unbesetzten MO's des Pyridinium Kations [31] ³⁾.

Betrachtet man jedoch das LUMO, so findet man, dass die Grenzorbital- (LUMO)-dichte an C(4) grösser ist als an C(2). Weiche Nucleophile sollten deshalb bevorzugt C(4) attackieren, weil für diese Position der Grenzorbital-Term am grössten ist. Das wird auch beobachtet, wie der Angriff von Cyanid- und Enolat-Ionen an dieser Stelle zeigt [36] .

3) Die Berechnung erfolgte mit der Hückel-Methode [31,34,35] . Die Durchmesser der Kreise sind den MO-Koeffizienten proportional.

1.2.2. Pyrimidinium Kation

Reaktive aromatische Verbindungen reagieren in einer elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion mit protonierten Pyrimidinen [37]. Dieser Reaktionstyp kann formal auch als nucleophile Addition an Pyrimidinium Kationen betrachtet werden (Figur 2). Heterocyclen, die das 1,3-Diazinsystem nicht enthalten, wie Pyrazin und Pyridin reagieren dagegen in Trifluoressigsäure nicht einmal spurenweise mit Resorcin, dem "nucleophilsten" der verwendeten Aromaten [37].

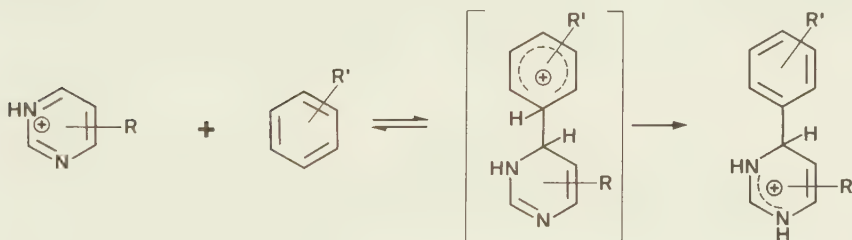
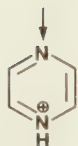
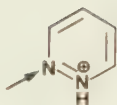


Fig. 2. Elektrophile aromatische Substitutionsreaktion mit protonierten Pyrimidinen [37].

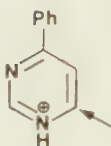
Zum Verständnis der Reaktion wird die HMO-Methode herangezogen [34]. Die berechneten [35,37] Koeffizienten der Grenzorbitale für die Reaktion der verschiedenen protonierten Diazine mit Anisol ergeben folgende Reihe:



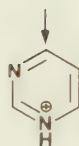
$$\Delta E = 1,1872\beta$$



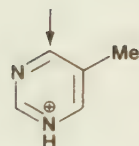
$$1,1951\beta$$



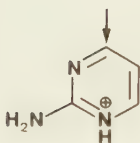
$$1,2066\beta$$



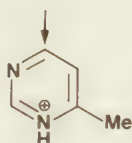
$$1,3218\beta$$



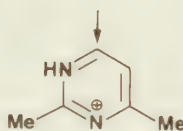
$$1,3274\beta$$



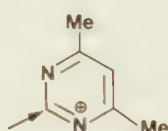
$$1,3631\beta$$



$$1,4296\beta$$



$$1,5318\beta$$



$$1,5737\beta$$

Der Pfeil kennzeichnet die Position, an der der Koeffizient des LUMO (Grenzorbital des Elektrophil) numerisch am grössten ist. Hier sollte die Reaktion durch Wechselwirkung mit dem HOMO (Grenzorbital des Nucleophil) des Anisols erfolgen, das in Position 4 erwartungsgemäss den grössten Koeffizienten zeigt. ΔE bezeichnet die Differenz der Energiewerte beider Orbitale:

$$\Delta E = E_{\text{HOMO, Anisol}} - E_{\text{LUMO, Diazinium}}$$

Eine Reaktion sollte umso bereitwilliger erfolgen, je geringer ΔE ist (vgl. Abschnitt 1.1.2.). Die Resultate stehen weitgehend im Einklang mit den Beobachtungen [37]:

- a) Pyrazin und Pyridazin sollten leicht, aber am Stickstoff angegriffen werden. Eventuell findet mit ihnen eine unter den gewählten Reaktionsbedingungen (Trifluoressigsäure als Lösungsmittel) nicht beobachtbare reversible Bildung von Assoziaten statt.
- b) Protonierte Pyrimidine reagieren an C(4) und nicht an C(2), also nicht am Kohlenstoff mit der grössten positiven Ladungsdichte, dem stärksten "Carbenium-Ionen-Charakter", sondern man beobachtet einen orbital-kontrollierten Angriff durch ein weiches [27] Nucleophil.
- c) Für die beobachtete Reihenfolge der Reaktivität:
Pyrimidin > 5-Methylpyrimidin >> 2-Aminopyrimidin
 $\approx$ 4-Methylpyrimidin $\approx$ 4-Phenylpyrimidin > 2,4-Dimethylpyrimidin
ergibt sich nur im Fall des 4-Phenylpyrimidins eine Abweichung, vermutlich aufgrund sterischer Einflüsse, die die einfache HMO-Methode nicht berücksichtigt.

1.2.3. Uracil

Die Grenzorbitaldichteverteilung im LUMO von Uracil ist in Figur 3 angegeben [38]. Die Berechnung erfolgte mit ab initio MF-FSGO-Methode (molecular-fragment floating spherical Gaussian orbital method) [38,39,40].

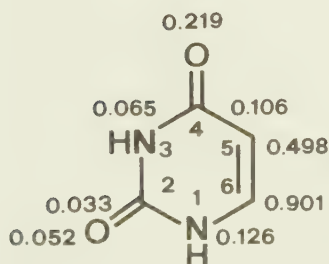


Fig.3. Grenzorbital(LUMO)dichte von Uracil.

Den grössten Beitrag (45%) zum LUMO liefert das C(6)-p-Orbital. Deshalb sollte Uracil von Nucleophilen bevorzugt an C(6) angegriffen werden. Das p-Orbital an C(5) trägt mit 24% am zweitmeisten zum LUMO bei. Das p-Orbital an C(6) ist dabei antibindend zu seinen Nachbarn an N(1) und C(5). Diese Anordnung könnte von Bedeutung sein, da auf diese Weise der Angriff eines Nucleophils an C(6) sozusagen "fokussiert" wird [38].

Die Möglichkeit eines nucleophilen Angriffs an C(6) findet ihre Bestätigung in der Biochemie von Uracil: Zum Beispiel erfolgt die Methylierung von Desoxyuridin-monophosphat durch Thymidylat-Synthetase in einem ersten Schritt durch ein Angriff des Enzyms an C(6) der Base [41].

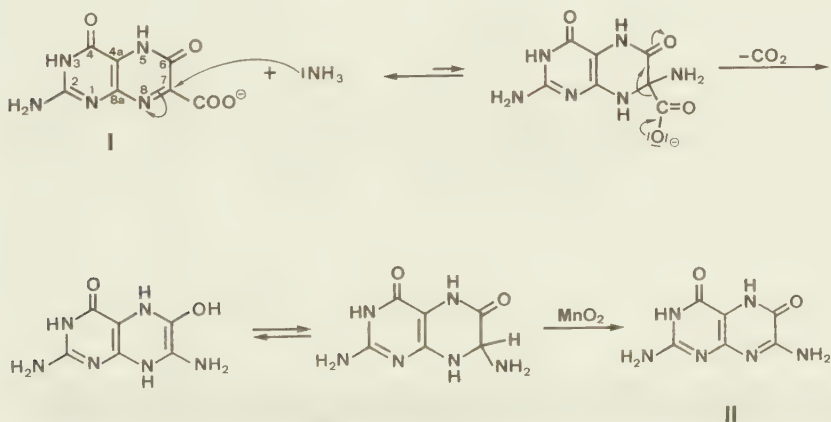
III EIGENE ARBEITEN

1. Reaktionsverhalten von Pterinen gegenüber Ammoniak

1.1. Synthese von 7-Aminoxanthopterin

1.1.1. Synthese

Bei der Chromatographie von Xanthopterin-7-carbonsäure (I) auf Cellulose mit verdünntem Ammoniak entstand ein Produkt, welchem die Struktur II zugeordnet wurde. Für die Reaktion von I mit NH_3 wurde folgender Mechanismus postuliert (Schema 1), aus dem die notwendigen Konsequenzen zur Optimierung der Synthese von II gezogen werden konnten (z.B. Zugabe von Braunstein zur Beschleunigung der Oxidation). Damit konnte II in guter Ausbeute erhalten werden.



Schema 1. Reaktionsmechanismus für die Bildung von 7-Aminoxanthopterin (II).

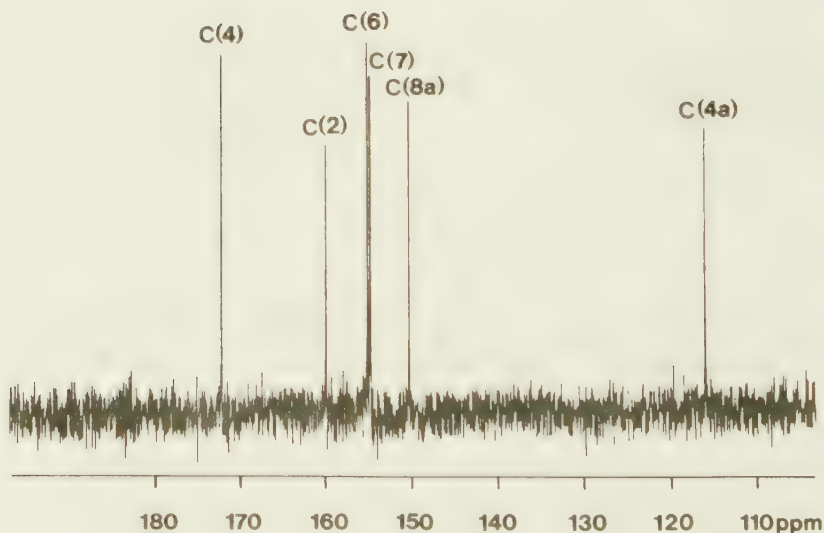
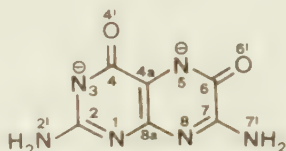
Um II auch DC.rein darstellen zu können, war es notwendig zuerst das Edukt I zu reinigen, da die nach [7] hergestellte Xanthopterin-7-carbonsäure (I) immer auch das Isomere Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) enthielt. Diese Trennung gelang an DEAE-Sephadex A25 Anionenaustauscher durch Eluieren mit 0,1M Barbitalpuffer (pH=9) und einem linearen Salzgradienten bis 0,5 M NaCl ⁴⁾.

4) Diese Methode erwies sich als allgemein nützlich für die Reinigung von Xanthopterin-Derivaten (vgl. auch exper.Teil) [42].

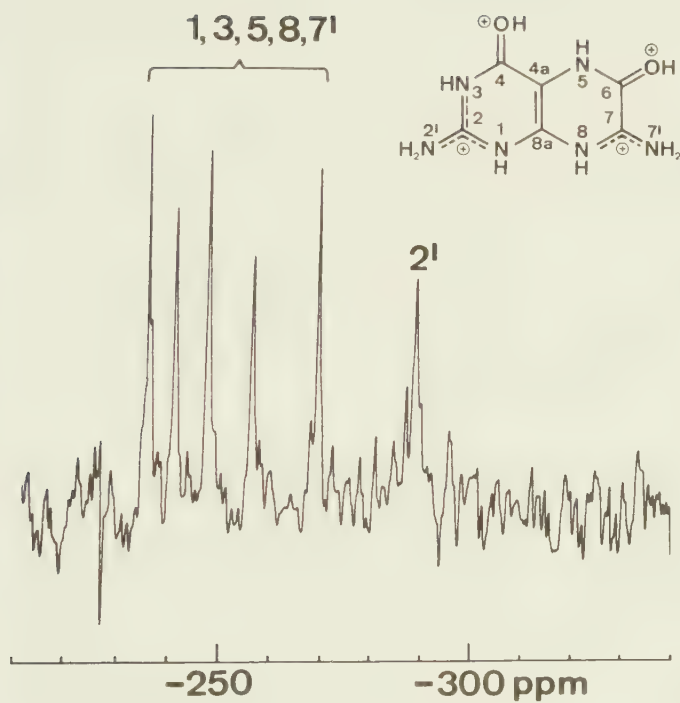
1.1.2. Struktur

Die Struktur von 7-Aminoxanthopterin (II) konnte durch Elementaranalyse, MS., ^{13}C -FT.-NMR.- (Figur 4) und ^{15}N -FT.-NMR.-Spektroskopie (Figur 5) gestützt werden.

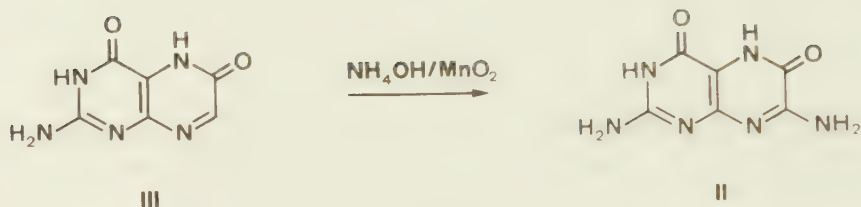
Die Struktur von 7-Aminoxanthopterin (II) steht ausserdem im Einklang mit der Bildung von II durch Umsetzen von Xanthopterin (III) mit $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MnO}_2$ bei 22° (Schema 2) und mit der Bildung von Leukopterin (IV) durch saure oder basische Hydrolyse von II (Schema 3).



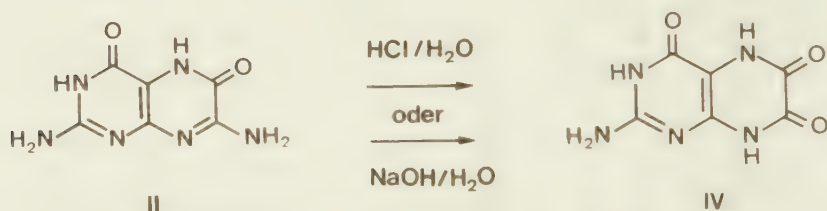
Figur 4. ^{13}C -FT.-NMR.-Spektrum von 7-Aminoxanthopterin (II) in 1N NaOD (zur Zuordnung der Signale vgl. Abschnitt 4.4.2.).



Figur 5. ^{15}N -FT.-NMR.-Spektrum von 7-Aminoxanthopterin (II) in FSO_3H (die nur teilweise mögliche Zuordnung der Signale erfolgte nach [43]).



Schema 2. Bildung von 7-Aminoxanthopterin (II) aus Xanthopterin (III).

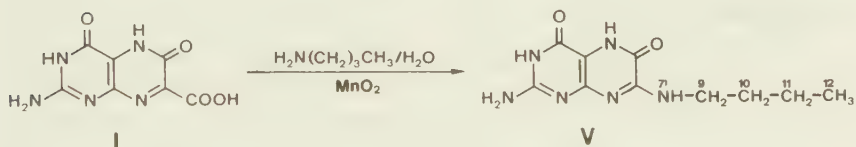


Schema 3. Saure und basische Hydrolyse von 7-Aminoxanthopterin (II)

Zu beantworten bleibt noch die Frage, ob die Aminogruppe in 7-Stellung in der Amino-Form (II) oder in Analogie zu Leukopterin (IV), in der Imino-dihydro-Form (IIa) vorliegt.



Da II nur in starken Säuren (FSO_3H) und starken Basen (NaOH) genügend löslich ist, konnte dieses Problem nicht mit ^1H -NMR.-Spektroskopie gelöst werden. Dagegen liess sich mit Hilfe der ^{13}C -NMR.-Spektroskopie zeigen, dass in basischem Milieu II in der Amino-Form vorliegt (vgl. Abschnitt 4.4.3.). Dieses auf theoretischer Basis erhaltene Ergebnis konnte experimentell mit einer in DMSO löslichen Modell-Verbindung verifiziert werden. Als Modell diente 7-Butylaminoxanthopterin (V), welches aus Xanthopterin-7-carbonsäure (I) durch Umsetzen mit 66 proz. wässrigem n-Butylamin/ MnO_2 erhalten wurde (Schema 4). Aufgrund der grossen Ähnlichkeiten der ^{13}C -FT.-NMR.- und UV.-Spektren von II und V (vgl. exper. Teil) kann die Verbindung V als gutes Modell von 7-Aminoxanthopterin (II) betrachtet werden.



Schema 4. Bildung von 7-Butylaminoxanthopterin (V).

Das ^1H -NMR.-Spektrum von V (Figur 6) zeigt bei 8,1 ppm ein Triplett, das von einem Aminproton stammt, und welches zu einem Singulett wird, falls man durch Einstrahlen bei 3,4 ppm (Methylenprotonen an C(9)) entkoppelt. Diese Ergebnisse beweisen, dass der Butylamino-Substituent in V nicht in der Iminodihydro-Form, sondern in der Amino-Form vorliegt.

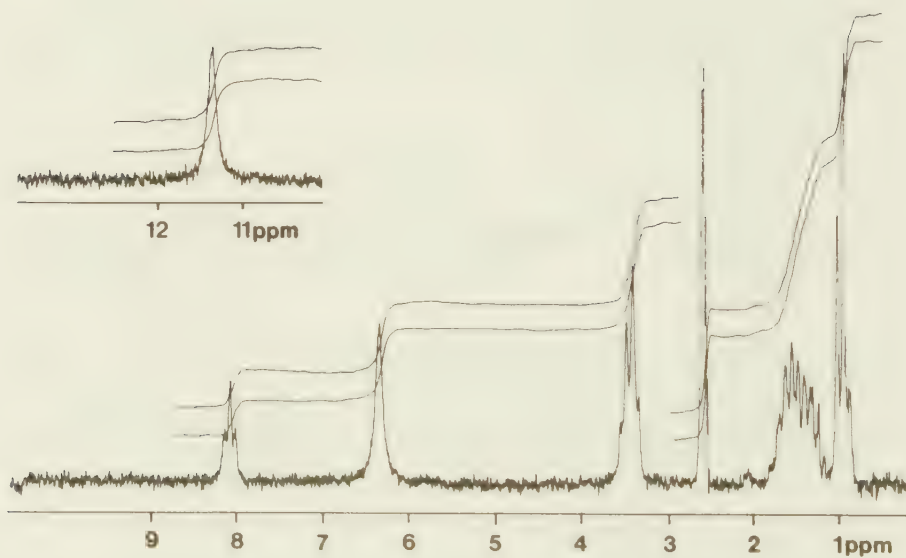


Fig. 6. ^1H -NMR-Spektrum von 7-Butylaminoxanthopterin (V) in d_6 -DMSO.

1.1.3. Mechanismus

Gemäss dem für die Reaktion von Xanthopterin-7-carbonsäure (I) mit Ammoniak postulierten Mechanismus (vgl. Schema 1), erfolgt in einem ersten Schritt ein nucleophiler Angriff von Ammoniak am C(7)-Atom von I, der zur Bildung eines σ -Adduktes führt. Solche σ -Addukte wurden schon für die Reaktion von Pteridin (XIV) (vgl. Schema 7) und von 7,8-Dihydropterin (X) (vgl. Schema 6) mit Ammoniak vorgeschlagen [15,17]. Für die Reaktion mit XIV konnte das σ -Addukt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden [15]. Im Falle von I könnte ein solcher Nachweis nur mit $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie gelingen: Das ^{13}C -Resonanzsignal des C(7)-Atoms im σ -Addukt (sp^3 -hybridisiert) müsste gegenüber demjenigen in I (sp^2 -hybridisiert) deutlich nach höherem Feld verschoben sein. Solche $^{13}\text{C-NMR}$ -Untersuchungen wurden bereits mit Erfolg auf die σ -Addukt-Bildung von Pyrimidinen in $\text{KNH}_2/\text{fl.NH}_3$ angewendet [44].

Da I in fl.NH_3 überhaupt nicht und in 25proz. NH_3 -Lösung nur schlecht (5mg/ml) löslich ist, musste in 7-Stellung ^{13}C -markierte Xanthopterin-7-carbonsäure (I*) synthetisiert werden⁵⁾, um diese $^{13}\text{C-NMR}$ -Experimente durchführen zu können. Auch nach mehrtägigem Stehenlassen der Reaktionslösung⁶⁾ von I* bei 22°, zeigt das $^{13}\text{C-FT-NMR}$ -Spektrum nur zwei Signale bei 155,5 und 154,3 ppm⁷⁾, aber kein Signal im Bereich um 70 ppm, in dem man das Resonanzsignal des C(7)-Atoms im σ -Addukt erwarten würde⁸⁾. Dies bedeutet, dass Xanthopterin-7-carbonsäure (I) vermutlich in einem vorge-lagerten Gleichgewicht NH_3 addiert, welches auf der Seite der Edukte liegt.

5) Die Synthese von ^{13}C -markierten Xanthopterinen ist in Abschnitt 2. beschrieben.

6) Alle $^{13}\text{C-FT-NMR}$ -Spektren von ^{13}C -markierten Xanthopterinen in wässrigem Ammoniak, wurden in einem 4:1 Gemisch aus 25proz. NH_3 -Lösung und D_2O ohne Zusatz von MnO_2 gemessen.

7) Das Signal bei 154,3 ppm stammt vom C(7)-Atom in I* und dasjenige bei 155,5 ppm vom C(7)-Atom im inzwischen gebildeten Reaktionsprodukt II*.

8) Das ^{13}C -Resonanzsignal von in 7-Stellung ^{13}C -markiertem 7,8-Dihydro-xanthopterin (XXI*) erscheint in wässr. Ammoniak zum Vergleich bei 67,4 ppm.

Nach der Addition von Ammoniak an I erfolgt im nächsten Reaktionsschritt die Decarboxylierung. Die Abspaltung von CO_2 konnte ^{13}C -NMR.-spektroskopisch mit Hilfe von am Carboxyl-Kohlenstoff-Atom ^{13}C -markierter Xanthopterin-7-carbonsäure (I**) nachgewiesen werden: Lässt man die Reaktionslösung bei 22° 4 Tage stehen, so zeigt das ^{13}C -FT.-NMR.-Spektrum neben dem Signal des Carboxyl-C-Atoms in I** bei 175,1 ppm, ein zweites Signal bei 166,2 ppm. Dieses Signal stammt von dem in der Reaktionslösung aus CO_2 gebildeten CO_3^{2-} -Ion, wie ein Vergleich mit der ^{13}C -chemischen Verschiebung von $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ in wässr. Ammoniak von ebenfalls 166,2 ppm zeigt.

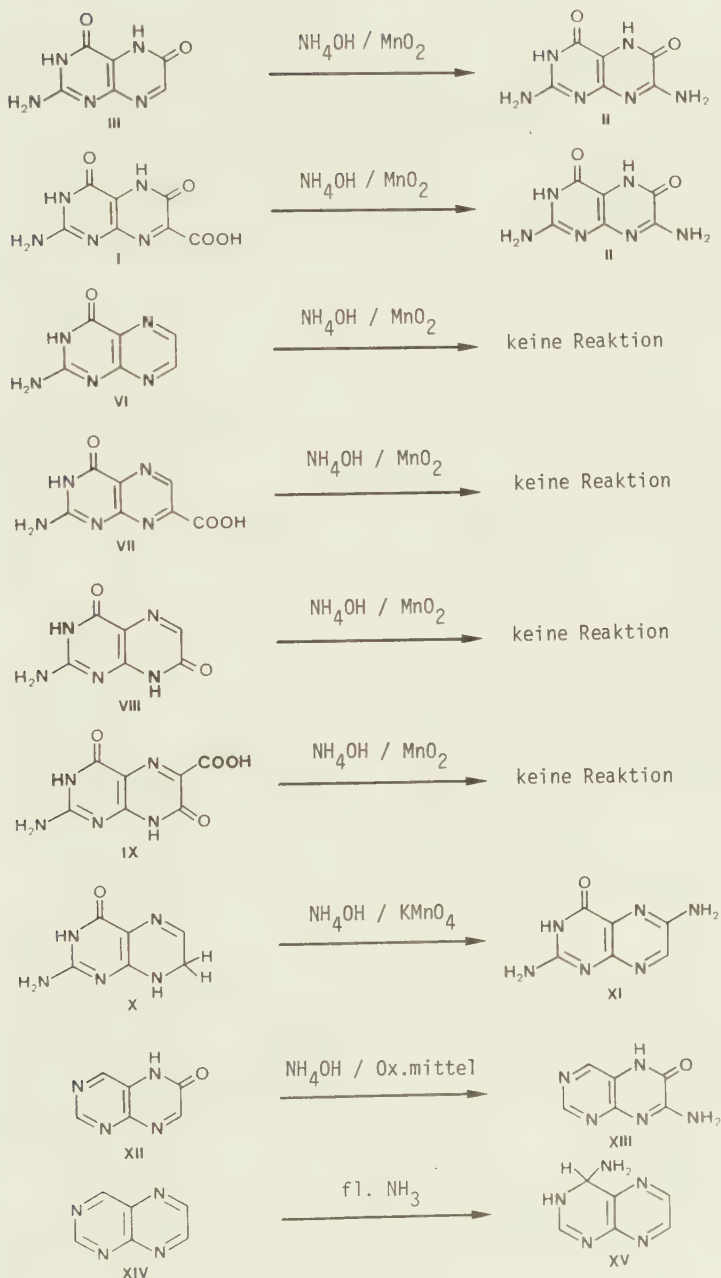
Nach der Decarboxylierung muss ein Oxidationsschritt folgen, damit das Produkt 7-Aminoxanthopterin (II) gebildet werden kann, wobei die Reaktionsdauer um ein Vielfaches verkürzt wird, wenn man anstelle von Luftsauerstoff MnO_2 als Oxidationsmittel verwendet⁹⁾.

1.2. Anwendung der Grenzorbital-Methode auf das Reaktionsverhalten von Pterinen gegenüber Nucleophilen

1.2.1. Reaktionsverhalten gegenüber Ammoniak

Das Reaktionsverhalten verschiedener Pterine gegenüber Ammoniak ist in Schema 5 zusammengestellt: Xanthopterin (III) und Xanthopterin-7-carbonsäure (I) lassen sich mit 25 proz. NH_3 -Lösung/ MnO_2 bei 22° zu 7-Aminoxanthopterin (II) umsetzen. Hingegen reagieren unter den gleichen Bedingungen Pterin (VI), Pterin-7-carbonsäure (VII), Isoxanthopterin (VIII) und Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) nicht. Aus der Literatur ist ausserdem bekannt, dass sich 7,8-Dihydropterin (X) [17], 6-Oxo-5,6-dihydropteridin (XII) [16] und Pteridin (XIV) [15] wiederum mit Ammoniak umsetzen lassen. (Die Reaktionen von 6-Oxo-5,6-dihydropteridin (XII) und Pteridin (XIV) sind, obwohl es sich um keine Pterine handelt, von Interesse, da der Pyrazin-Ring in XII die gleiche Struktur besitzt wie in III und da bei der Reaktion von XIV mit NH_3 das Additionsprodukt isoliert

9) Das Oxidationsverhalten von 7,8-Dihydroxanthopterin wurde von Pfeleiderer eingehend untersucht [45].



Schema 5. Reaktionsverhalten von Pterinen gegenüber Ammoniak.

werden konnte).

Zum Verständnis dieses unterschiedlichen Reaktionsverhaltens kann die Grenzorbital-Methode (vgl. theor. Teil) beitragen, wonach diejenige Stelle einer Molekel am ehesten befähigt ist zu reagieren, welche die grösste Grenzorbitaldichte aufweist. Ist das angreifende Reagens ein Nucleophil bzw. ein Elektrophil, so wirkt das LUMO bzw. das HOMO als Grenzorbital.

1.2.1.1. Xanthopterin

Xanthopterin (III) reagiert mit $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MnO}_2$ zu 7-Aminoxanthopterin (II) (vgl. Abschnitt 1.1.2.). Nach Gl. (2) (vgl. theor. Teil) beträgt die Störungsenergie für die Wechselwirkung des Dianions von Xanthopterin¹⁰⁾ mit einem Ammoniak-Molekül:

$$\Delta E = - \frac{Q_k(\text{NH}_3) \cdot Q_l(\text{III}^{2-})}{\epsilon \cdot R_{kl}} + \frac{2(C_a^{\text{HOMO}}(\text{NH}_3) \cdot C_b^{\text{LUMO}}(\text{III}^{2-})\beta)^2}{E_{\text{HOMO}}(\text{NH}_3) - E_{\text{LUMO}}(\text{III}^{2-})} \quad \text{Gl. (3)}$$

Coulomb-Term Grenzorbital-Term

Das von Klopman ausgearbeitete Konzept besagt, dass eine Reaktion ladungs-kontrolliert verläuft, falls der Coulomb-Term dominiert. Stammt der Hauptbeitrag zur Störungsenergie dagegen vom Grenzorbital-Term, so nimmt die Reaktion einen grenzorbital-kontrollierten Verlauf [31]. Dieses Konzept soll aber nur qualitativ auf das Reaktionsverhalten von Pteridinen gegenüber Ammoniak angewendet werden, da Lösungsmittelleffekte [27,31] und Unsicherheiten bezüglich der Geometrie der Moleküle (vgl. Abschnitt 4.2.) erheblich sein können. In Figur 7 sind die drei obersten besetzten und die drei untersten unbesetzten MOs von III^{2-} abgebildet. Gemäss der Grenzorbital-Methode ist nun diejenige Stelle des Moleküls am ehesten befähigt mit Ammoniak zu reagieren, welche die grösste Orbitaldichte im LUMO von III^{2-} besitzt. Wie aus Figur 7 ersichtlich ist, stammt der grösste Beitrag zum LUMO vom C(7)-p-Orbital, so dass ein nucleophiler grenzor-

10) Aufgrund der pK'_a -Werte ($\text{pK}'_a = 6,59$, $\text{pK}''_a = 9,31$ [46]) liegt III in der Reaktionslösung (in 25proz. NH_3 -Lösung beträgt das pH 12,2) als Dianion vor.

bital-kontrollierter Angriff von Ammoniak am C(7)-Atom möglich ist. Dagegen scheint ein ladungs-kontrollierter Angriff an dieser Stelle unwahrscheinlich, da die Gesamtladung des C(7)-Atoms in III^{2-} -0,07 Einheitsladung beträgt.

Der Beitrag der anderen unbesetzten MOs zur Störungsenergie kann nur dann vernachlässigt werden, wenn der Energieunterschied des LUMO's zu den nächsten unbesetzten MOs genügend gross ist (in III^{2-} beträgt der Unterschied zum zweitunterst unbesetzten MO 1,3eV). In allen berechneten Pterinen sind die zwei untersten unbesetzten MOs jeweils ein π^* - und ein n^*/σ^* -gemischtes MO, wobei üblicherweise das π^* -MO das LUMO ist (vgl. Figur 7). Sind die Energieunterschiede zwischen diesen beiden MOs sehr klein ($< 0,18\text{eV}$), können diese beiden MOs als quasi entartet betrachtet werden, und es kann vorkommen, dass dann nicht mehr das π^* -MO, sondern das n^*/σ^* -gemischte MO formal das LUMO ist. Der Angriff des Ammoniaks muss aus sterischen Gründen senkrecht zur Molekülebene erfolgen. In diesem Fall ist aber die Wechselwirkung des n-Orbitals (HOMO) von Ammoniak mit einem p_z -Orbital des π^* -MO's grösser als mit einem s -, p_x - oder p_y -Orbital des n^*/σ^* -gemischten MO's. Diese grössere Wechselwirkung wirkt sich im Resonanzintegral β aus. Da das Resonanzintegral ebenfalls in die Gleichung für die Störungsenergie eingeht, kann der Energiegewinn durch das grössere Resonanzintegral den Verlust durch die ein wenig höhere Energie des π^* -MO's überwiegen. Deshalb wird in allen Fällen (I_b^{2-} , II^+ , IV^{3-} und IX_b^{2-}), in denen diese Quasi-Entartung auftritt, das π^* -MO als Grenzorbital betrachtet.

1.2.1.2. Xanthopterin-7-carbonsäure

Xanthopterin-7-carbonsäure (I) reagiert mit $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MnO}_2$ ebenfalls zu 7-Aminoxanthopterin (II) (vgl. Schema 1). Nimmt man die Daten für Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) [47] zur Grundlage, so kann man davon ausgehen, dass I in 25proz. NH_3 -Lösung als ein Gemisch aus Di- und Trianionen vorliegt. In den Figuren 8-13 sind die LUMOs und die zweitunterst unbesetzten MOs von I^{3-} , I_a^{2-} (Deprotoniert an N(3) und der Carboxylgruppe) und I_b^{2-} (deprotoniert

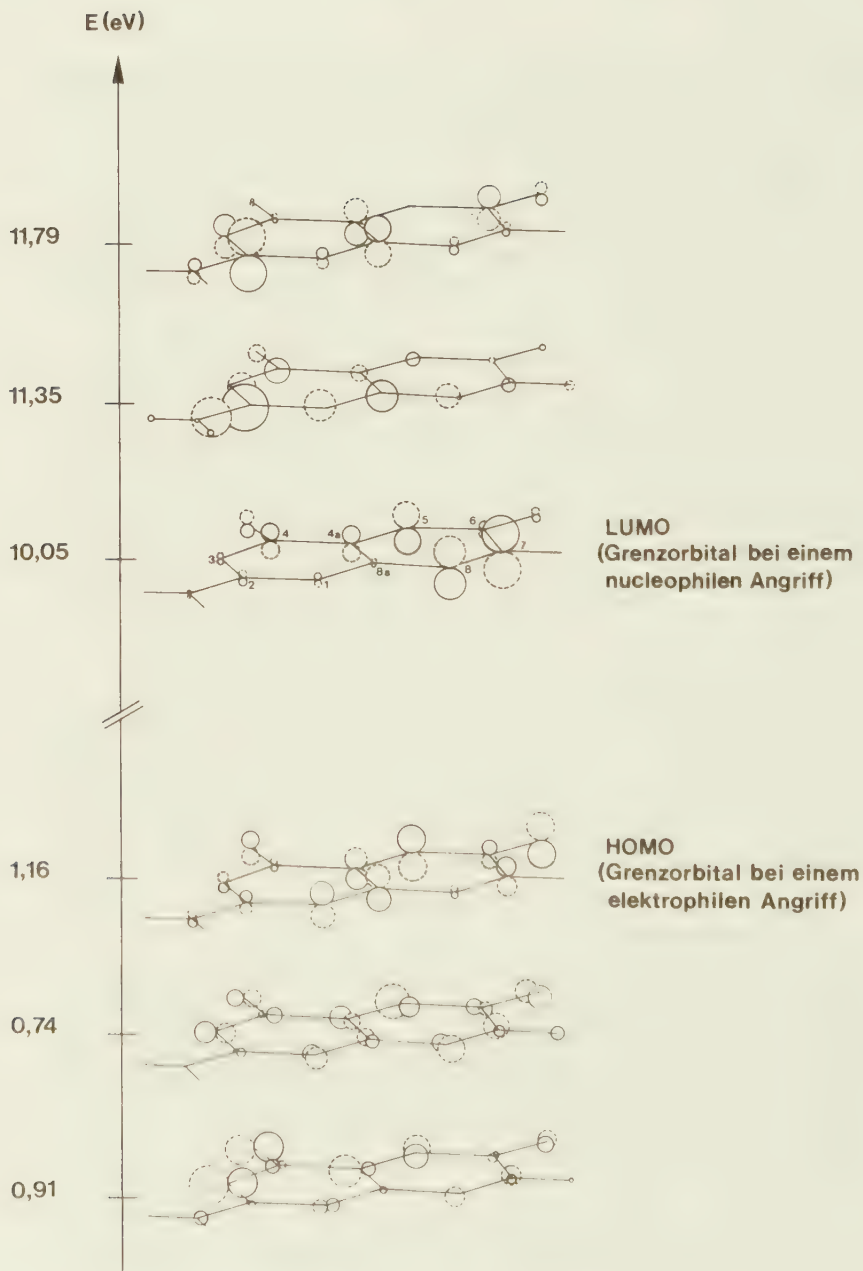


Fig.7. Die drei obersten besetzten und drei untersten unbesetzten MOs des Dianions von Xanthopterin (III^{2-}).

an N(5) und der Carboxylgruppe) abgebildet. In I^{3-} und I_a^{2-} ist das LUMO ein π^* -Orbital und der Energieunterschied zum n^*/σ^* -MO beträgt 0,95 und 1,68 eV. In I_b^{2-} ist das LUMO dagegen das n^*/σ^* -MO. Da der Energieunterschied zum π^* -MO nur 0,02 eV beträgt, wird dieses als Grenzorbital betrachtet. Die grosse Grenzorbitaldichte am C(7)-Atom von I^{3-} , I_a^{2-} und I_b^{2-} zeigt, dass ein grenzorbital-kontrollierter Angriff von Ammoniak möglich ist, wogegen eine ladungs-kontrollierte Reaktion aufgrund der Gesamtladungen an C(7) (-0,083 in I^{3-} , -0,051 in I_a^{2-} und -0,044 Einheitsladung in I_b^{2-}) unwahrscheinlich scheint.

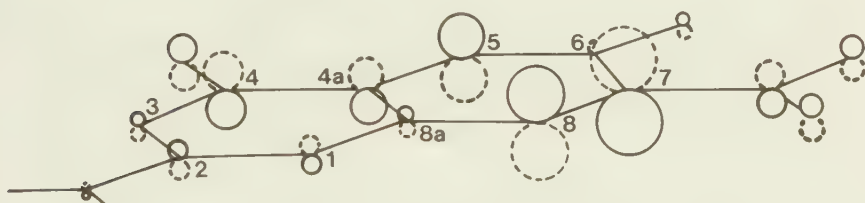


Fig.8. LUMO des Trianions von Xanthopterin-7-carbonsäure (I^{3-}).

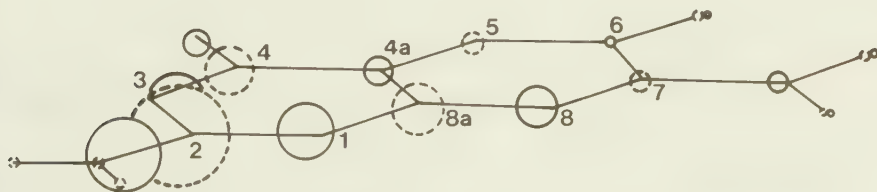


Fig.9. Zweitunterst unbesetztes MO des Trianions von Xanthopterin-7-carbonsäure (I^{3-}).

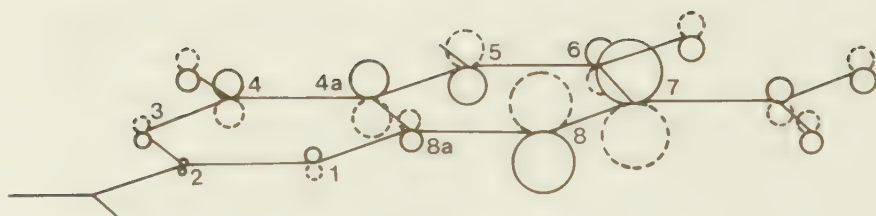


Fig. 10. LUMO des Dianions von Xanthopterin-7-carbonsäure (I_a^{2-}).

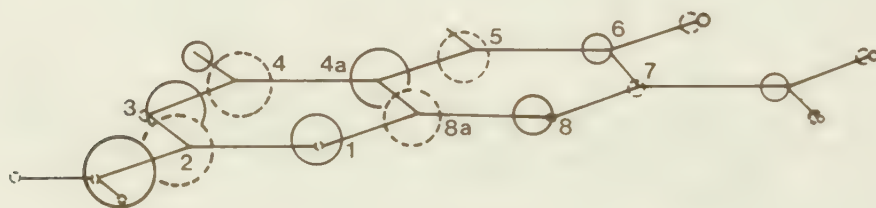


Fig. 11. Zweitunterst unbesetztes MO des Dianions von Xanthopterin-7-carbonsäure (I_a^{2-}).

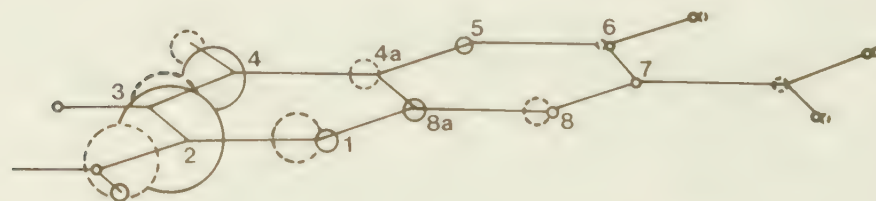


Fig. 12. LUMO des Dianions von Xanthopterin-7-carbonsäure (I_b^{2-}).

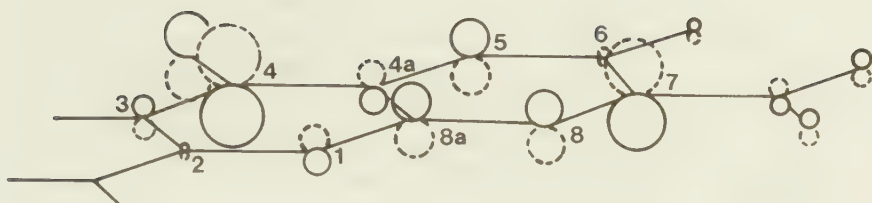
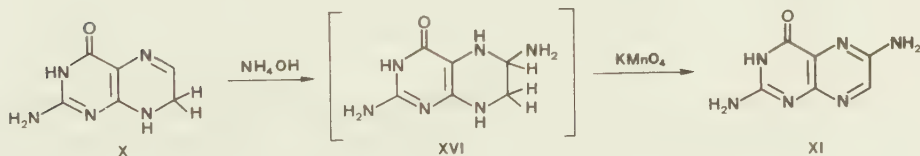


Fig. 13. Zweitunterst unbesetztes MO (Grenzorbital) des Dianions von Xanthopterin-7-carbonsäure (I_b^{2-}).

1.2.1.3. 7,8-Dihydropterin

7,8-Dihydropterin (X) bildet in 25proz. NH_3 -Lösung bei 22° ein instabiles Addukt, das vermutlich die Struktur XVI besitzt. Durch Oxidation von XVI mit alkalischer $KMnO_4$ -Lösung wurde das 6-Aminopterin (XI) erhalten (Schema 6) [17].



Schema 6. Reaktion von 7,8-Dihydropterin (X) mit NH_4OH .

Die Ladung an C(6) (-0,043 Einheitsladung) von $X^{-11)}$ lässt eine ladungskontrollierte Reaktion als unmöglich erscheinen. Dagegen zeigt das LUMO des Anions von 7,8-Dihydropterin (X^-) (Figur 14), dass ein grenzorbitalkontrollierter Angriff von NH_3 an C(6) von X^- möglich ist.

11) Aufgrund des pK_a -Wertes von 7,8-Dihydro-6-methylpterin ($pK_a=10,6$ [51]) kann man annehmen, dass X in 25proz. NH_3 -Lösung als Anion vorliegt.

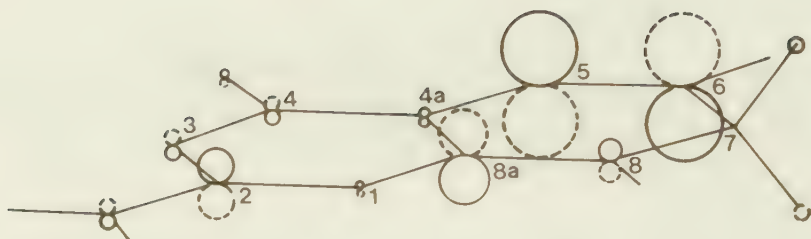


Fig. 14. LUMO des Anions von 7,8 Dihydropterin (X^-).

1.2.1.4. Pterin, Pterin-7-carbonsäure, Isoxanthopterin und Isoxanthopterin-6-carbonsäure

Am Beispiel von I, III und X konnte gezeigt werden, dass eine grenzorbital-kontrollierte Reaktion mit Ammoniak möglich ist. Unter der Annahme, dass auch andere Substanzen der gleichen Verbindungsklasse in derselben Weise mit Ammoniak reagieren würden, sollte aus den Grenzorbitalen von Pterin (VI), Pterin-7-carbonsäure (VII), Isoxanthopterin (VIII) und Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) hervorgehen, warum diese Verbindungen unter den gleichen Reaktionsbedingungen (NH_4OH/MnO_2 bei 22°) nicht reagieren.

Zuerst muss abgeklärt werden, in welcher anionischen Form die betreffenden Systeme in 25proz. NH_3 -Lösung vorliegen. Aufgrund ihrer pK_a -Werte kann für VI [48] das Anion, für VIII [49] das Dianion und für IX [47] ein Gemisch aus Di- und Trianionen angenommen werden. Nimmt man für VII die pK_a -Werte von Pterin-6-carbonsäure [50] zur Grundlage, so kann man annehmen, dass VII das Dianion bildet.

Den grössten Beitrag zu den LUMOs von VI^- , VII^{2-} , $VIII^{2-}$, IX^{3-} und IX_a^{2-} (deprotoniert an N(3) und der Carboxylgruppe) (Figuren 15-19) liefert nun nicht mehr ein p-Orbital eines Kohlenstoff-Atoms, sondern dasjenige von N(5), womit eine grenzorbital-kontrollierte Reaktion von Ammoniak mit diesen Verbindungen unwahrscheinlich wird. Einzig in IX_b^{2-} (deprotoniert an N(8) und der Carboxylgruppe) besitzt ein Kohlenstoffatom (C(2)) die

grösste Grenzorbitaldichte¹²⁾ (Figur 20), so dass ein grenzorbital-kontrollierter Angriff an dieser Stelle denkbar wäre. Dies kann jedoch experimentell nicht bewiesen werden, da eine Reaktion von IX mit Ammoniak an C(2) wiederum zum Edukt IX führen würde. Allerdings muss man sich fragen, ob die Formulierung des Dianions IX_b^{2-} (gleiches gilt für I_b^{2-}) überhaupt chemisch sinnvoll ist, da in IX_b^{2-} die beiden Ladungen sich im Pyrazin-Ring befinden, während in IX_a^{2-} (I_a^{2-}) je eine Ladung im Pyrimidin- und Pyrazin-Ring liegt.

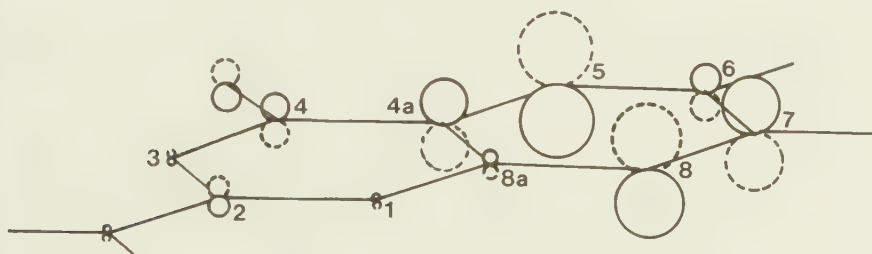


Fig. 15. LUMO des Anions von Pterin (VI^-).

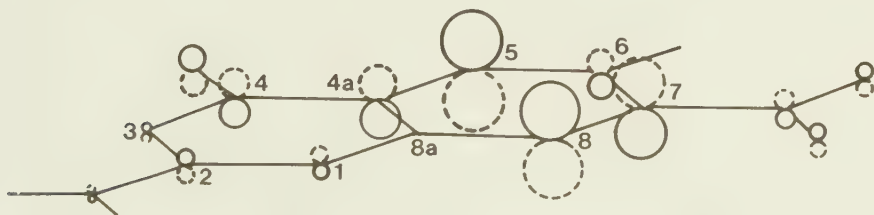


Fig. 16. LUMO des Dianions von Pterin-7-carbonsäure (VII^{2-}).

12) Das LUMO ist ein n^*/σ^* -MO. Da der Energieunterschied zum nächsten unbesetzten π^* -MO nur 0,15 eV beträgt, wird dieses als Grenzorbital betrachtet (vgl. dazu Abschnitt 1.2.1.1.).

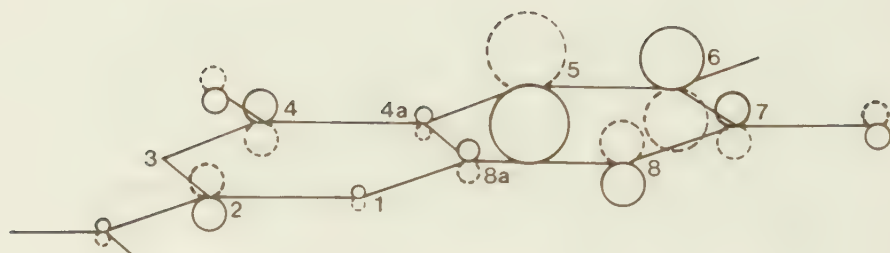


Fig. 17. LUMO des Dianions von Isoxanthopterin (VIII^{2-}).

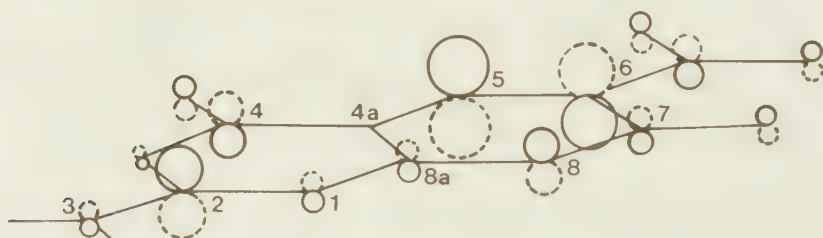


Fig. 18. LUMO des Trianions von Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX^{3-}).

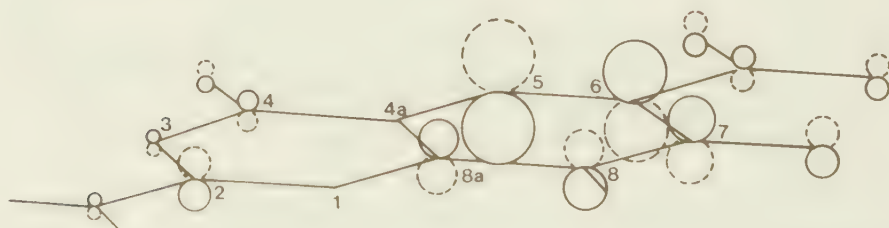


Fig. 19. LUMO des Dianions von Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX_a^{2-}).

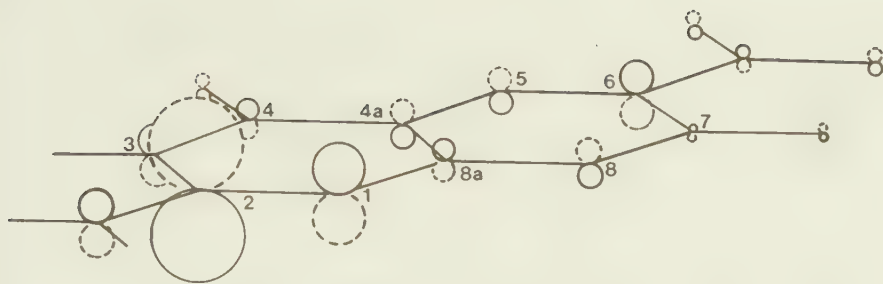


Fig. 20. Zweitunterst unbesetztes MO (Grenzorbital) des Dianions von Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX_b^{2-}).

1.2.1.5. 6-Oxo-5,6-dihydropteridin

6-Oxo-5,6-dihydropteridin (XII) reagiert mit 2N NH_3 -Lösung in Anwesenheit eines Oxidationsmittels zu 6-Oxo-7-amino-5,6-dihydropteridin (XIII) (vgl. Schema 5) [16]. Zwar ist das Elektrophil XII kein Pterin, doch ist diese Reaktion von Interesse, da der Pyrazin-Ring von XII die gleiche Struktur besitzt wie in Xanthopterin (III). Das C(7)-Atom besitzt zusammen mit dem C(4)-Atom die grösste Grenzorbitaldichte in XII^{-13} (Figur 21), so dass ein grenzorbital-kontrollierter Angriff von Ammoniak auch am C(4)-Atom von XII möglich wäre. In der Literatur wird allerdings nur die Bildung von XIII beschrieben [16].

13) XII liegt in 2N NH_3 -Lösung als Anion vor ($\text{pK}_a=6,45$ [13]).

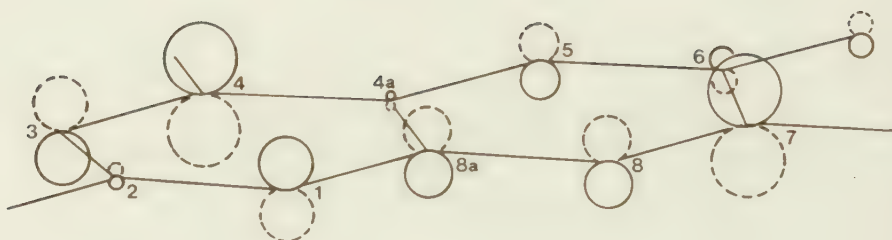
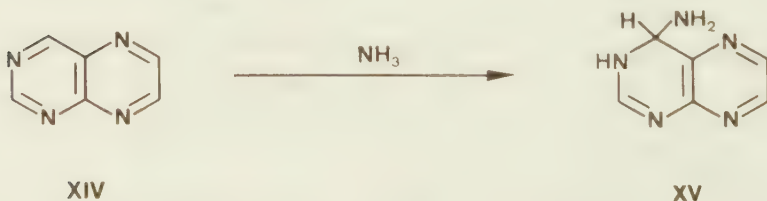


Fig. 21. LUMO des Anions von 6-Oxo-5,6-dihydropteridin (XII⁻).

1.2.1.6. Pteridin

Mit Hilfe von Tieftemperatur ¹H-NMR.-Spektroskopie konnte bei -60° in flüssigem NH₃ die kinetisch kontrollierte Bildung eines 1:1 σ -Adduktes (XV) nachgewiesen werden, das durch Addition von NH₃ an C(4) von Pteridin (XIV) entstand (Schema 7) [15]. Thermodynamisch kontrolliert bilden sich σ -Addukte in 6- und 7-Stellung [15].



Schema 7. Bildung des σ -Adduktes (XV) von Pteridin (XIV) mit Ammoniak.

Da gegenüber den bisher behandelten Beispielen (NH₄OH) ein anderes Lösungsmittel (fl. NH₃) verwendet wurde und das Edukt auch kein anionisches Pterin mehr ist, kann nicht mehr ohne weiteres angenommen werden, dass auch diese Reaktion grenzorbital-kontrolliert verläuft. Das LUMO von XIV (Figur 22) zeigt aber, dass das kinetisch kontrollierte σ -Addukt durch eine grenzorbital-kontrollierte Addition von Ammoniak an C(4) von XIV entstanden sein könnte.

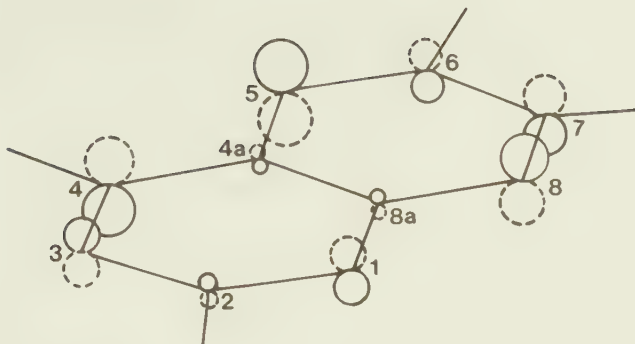


Fig. 22. LUMO von Pteridin (XIV).

1.2.1.7. Zusammenfassung

Aufgrund der berechneten Grenzorbinale- und Gesamtladungsdichten kann angenommen werden, dass Xanthopterin (III), Xanthopterin-7-carbonsäure (I) und 7,8-Dihydropterin (X) nicht ladungs-, sondern grenzorbinale-kontrolliert mit Ammoniak reagieren. Vergleichen lässt sich I und III mit Pterin (VI) und Pterin-7-carbonsäure (VII), da ein allfälliger Angriff von Ammoniak ebenfalls am C(7)-Atom von VI und VII zu erwarten wäre. In Analogie zu X müsste man dagegen für Isoxanthopterin (VIII) und Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) eine Reaktion mit Ammoniak in 6-Stellung erwarten, da VIII und IX formal eine 7,8-Dihydropterin-Struktur besitzen.

Vergleicht man die Grenzorbinale(LUMO)dichten (Tabelle 1) der Anionen dieser Pterine (es wurden nur diejenigen anionischen Formen berücksichtigt, welche man in 25proz. NH_3 -Lösung erwarten darf), so lässt sich folgendes feststellen: Der Beitrag zum LUMO durch das C(7)-p-Orbital in VI^- und VII^{2-} ist signifikant kleiner als in III^{2-} , I^{3-} und I_a^{2-} , und wird durch das N(5)- und das benachbarte N(8)-p-Orbital übertroffen. Das gleiche gilt für das C(6)-p-Orbital von VIII^{2-} , IX^{3-} und IX_a^{2-} im Vergleich zu X^- (der grösste Beitrag liefert nun das benachbarte N(5)-p-Orbital).

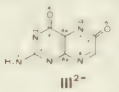
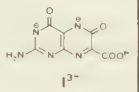
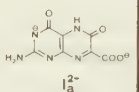
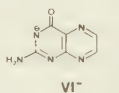
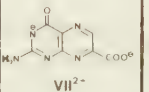
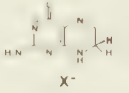
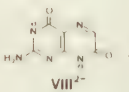
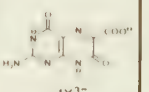
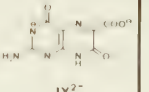
Verbindung	Reaktion mit NH ₃ ¹⁴⁾	ΔE ¹⁴⁾	Grenzorbitaldichten				Gesamtladungsdichten			
			N(5)	C(6)	C(7)	N(8)	N(5)	C(6)	C(7)	N(8)
 III ²⁻	ja	1,40	0,318	0,54	0,611	0,462	-0,485	+0,388	-0,069	-0,306
 I ³⁻		0,97	0,23	0,26	0,44	0,44	-0,565	+0,411	-0,083	-0,288
 I _a ²⁻	ja	1,68	0,136	0,11	0,53	0,44	-0,22	+0,36	-0,044	-0,229
 VI ⁻	nein	1,75	0,584	0,386	0,366	0,411	-0,175	-0,211	+0,082	-0,100
 VII ²⁻	nein	1,61	0,500	0,388	0,352	0,478	-0,248	+0,031	+0,013	-0,278
 X ⁻	ja	0,41	0,670	0,722	0,000	0,062	-0,150	-0,043	+0,117	-0,303
 VIII ²⁻	nein	0,94	0,656	0,464	0,140	0,218	-0,195	-0,143	+0,447	-0,588
 IX ¹⁻		0,42	0,528	0,376	0,076	0,144	-0,178	-0,155	+0,461	-0,658
 IX _a ²⁻	nein	0,84	0,611	0,393	0,189	0,169	-0,121	-0,132	+0,389	-0,281

Tabelle 1. Grenzorbital(LUMO)- und Gesamtladungsdichten von Pterin-Anionen.

14) ΔE ist gleich der Energiedifferenz (in eV) zwischen dem LUMO und dem nächsthöheren unbesetzten Molekülorbital (für deren Bedeutung vgl. Abschnitt 1.2.1.1.).

Die quantenchemischen Berechnungen stehen somit im Einklang mit dem Experiment, dass VI, VII, VIII und IX mit Ammoniak nicht reagieren. Voraussetzung, dass die theoretischen Voraussagen experimentell nachgeprüft werden können, ist, dass alle Reaktionen nach dem gleichen Mechanismus ablaufen: Das in einem vorgelagerten Gleichgewicht durch Addition von Ammoniak gebildete Addukt, reagiert mit dem Oxidationsmittel zum Produkt weiter (vgl. Schema 1). Auf diese Weise ist sichergestellt, dass eine Reaktion mit Ammoniak selbst dann nachgewiesen werden kann, wenn das vorgelagerte Gleichgewicht auf der Seite der Edukte liegt.

Berücksichtigt man zudem die Reaktion von 6-Oxo-5,6-dihydropteridin (XII) mit Ammoniak (vgl. Abschnitt 1.2.1.5.), so kann man sagen, dass ein nucleophiler grenzorbital-kontrollierter Angriff in 7-Stellung eines Pterins möglich ist, wenn dieses eine formale 5,6-Dihydro-Struktur besitzt. Im Gegensatz dazu genügt für eine Reaktion in 6-Stellung eine formale 7,8-Dihydro-Struktur nicht.

1.2.2. Reaktionen mit anderen Nucleophilen

Das LUMO von II^{2-} (Figur 23), das π^* -Grenzorbital¹⁵⁾ von $\text{II}^{+16)}$ (Figur 24) und die Gesamtladungsdichten an C(7) (+0,185 in II^{2-} und +0,304 in II^+) zeigen, dass in basischem und saurem Milieu sowohl ein grenzorbital- als auch ein ladungs-kontrollierter Angriff eines Nucleophils in 7-Stellung von 7-Aminoxanthopterin (II) möglich ist. Dies wird durch die Bildung von Leukopterin (IV) aus II durch saure und basische Hydrolyse bestätigt (vgl. Schema 3).

15) Das LUMO von II^+ ist ein n^*/σ^* -MO. Da der Energieunterschied zum nächsten unbesetzten π^* -MO nur 0,18 eV beträgt, wird dieses als Grenzorbital betrachtet (vgl. dazu Abschnitt 1.2.1.1.).

16) Aufgrund der Roentgenstruktur von $\text{II}\cdot\text{HCl}$ [65] wurde angenommen, dass II in saurer Lösung an N(1) protoniert vorliegt.

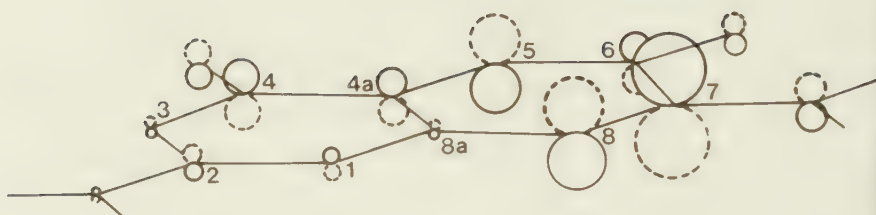


Fig. 23. LUMO des Dianions von 7-Aminoxanthopterin (II^{2-}).

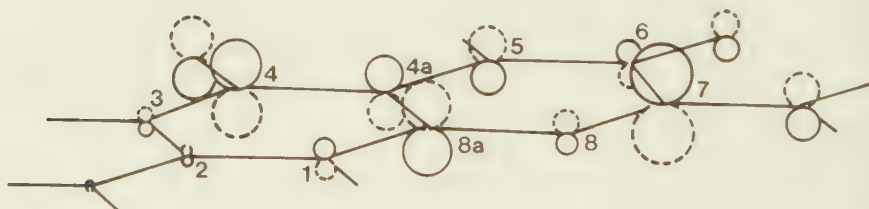


Fig. 24. Zweitunterst unbesetztes MO (Grenzorbital) des protonierten 7-Aminoxanthopterin (II^+).

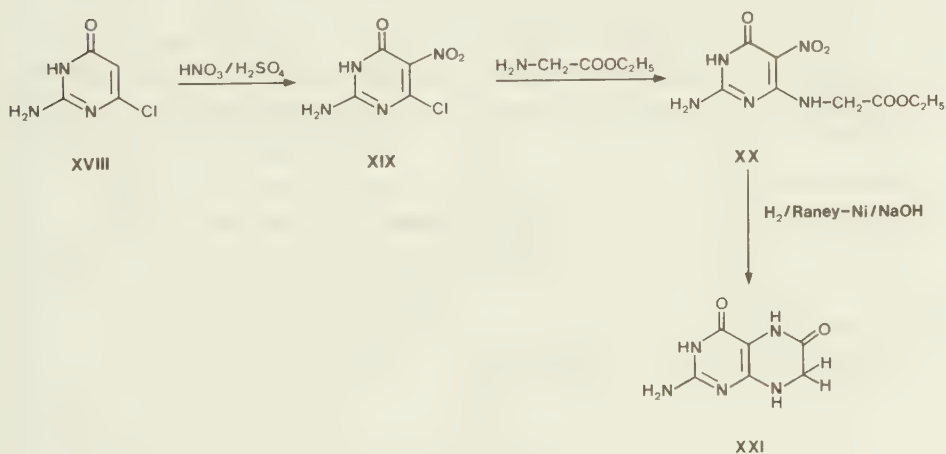
Obwohl auch Xanthopterin (III) mit anderen Nucleophilen in 7-Stellung reagiert (vgl. Abschnitt 2. und [10,52]), können die in bezug auf Reaktionen mit Ammoniak gewonnenen Erkenntnisse nur als Hinweise für eine mögliche Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen gegenüber weiteren Nucleophilen gelten. In den bisher diskutierten Reaktionen konnte nämlich, da immer Ammoniak verwendet wurde, der Beitrag des Nucleophils zur Störungsenergie als konstant betrachtet werden, was bei Reaktionen mit anderen Nucleophilen natürlich nicht mehr der Fall ist.

2. Synthese von ^{13}C -markierten Xanthopterin

Mit Hilfe von ^{13}C -markierten Xanthopterin konnten Beiträge zur Struktur von 7-Aminoxanthopterin (II) (vgl. Abschnitt 4.4.3.) und zum Mechanismus der Bildung von II aus Xanthopterin-7-carbonsäure (I) (vgl. Abschnitt 1.1.3.) gemacht werden. Ausserdem liessen sich auf theoretischer Basis gemachte Zuordnungen von ^{13}C -Resonanzsignalen durch die ^{13}C -FT.-NMR.-Spektren der markierten Verbindungen bestätigen (vgl. Abschnitt 4.4.2.).

2.1. Synthese von ^{13}C -markiertem Xanthopterin

Zur Darstellung von in 7-Stellung ^{13}C -markiertem Xanthopterin (III*) muss eine Synthese verwendet werden, welche eine möglichst grosse Ausbeute bezüglich des verwendeten ^{13}C -markierten Synthons ergibt. Aus diesem Grunde eignet sich die üblicherweise verwendete Methode III durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxo-dihydropyrimidin in stark saurem Milieu mit Glyoxylsäureester-halbacetal darzustellen nicht [53]. Zudem entsteht auf diese Weise stets auch eine kleine Menge des Isomeren Isoxanthopterin (VIII), wodurch die Reinigung von III sehr aufwendig wird [42, 54].

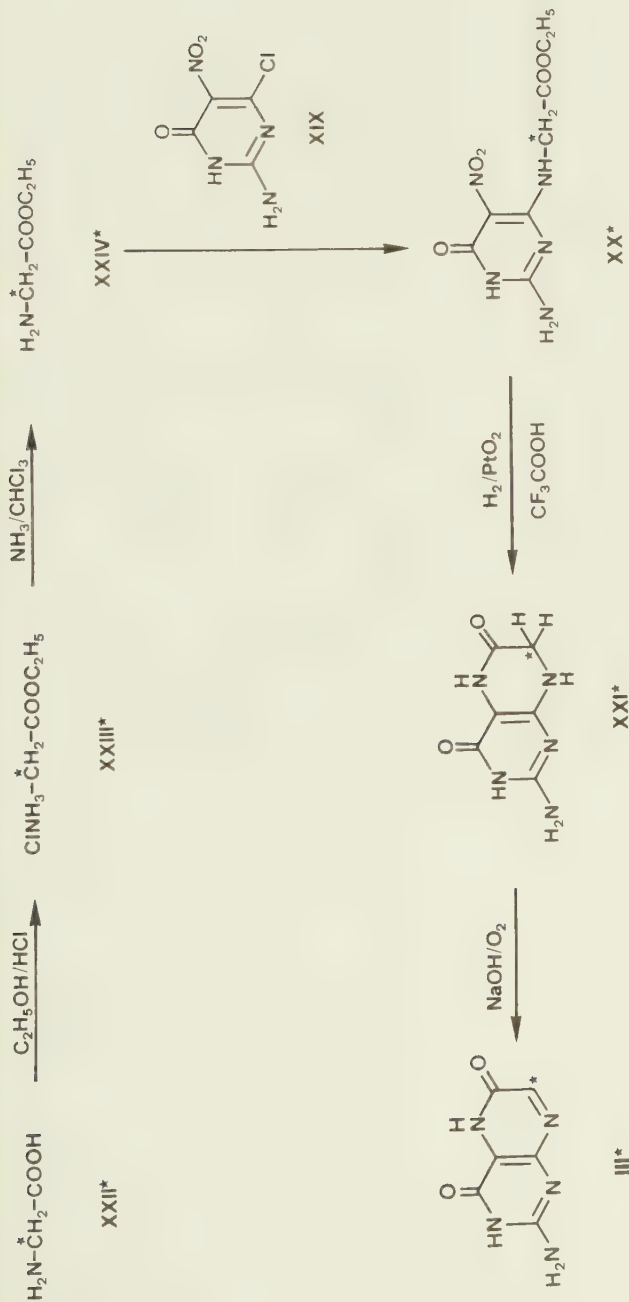


Schema 8. Synthese von 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI) nach [45].

In der Literatur sind mehrere Synthesen von III beschrieben, in denen der Pyrazinring nicht durch eine Kondensationsreaktion, sondern durch intramolekulare Cyclisierung aufgebaut wird [45,55,56,57,58]. Am geeignetsten für die Darstellung von markiertem Xanthopterin (III*) ist jene, die von Pfeleiderer zur Herstellung von 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI) verwendet wurde (Schema 8) [45]. Diese Synthese hat den Vorteil, dass ^{13}C -markierter Glycin-aethylester (XXIV*) in guter Ausbeute aus ^{13}C -markiertem Glycin (XXII*) hergestellt werden kann [59]. Um ^{13}C -markiertes 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI*) sehr rein und in möglichst guter Ausbeute bezüglich des eingesetzten XXII* zu erhalten, musste die Synthese von Pfeleiderer modifiziert werden (Schema 9):

Aminosäureester-Basen gehen sehr leicht in Dioxo-piperazine über [60]. Deshalb wird in [45] Glycin-aethylester (XXIV) in grossem Ueberschuss zugegeben. Dieser Reaktionsschritt wurde nun in der Weise optimiert, dass der Ueberschuss an XXIV* so gewählt wurde, dass gerade noch alles Edukt XIX abreagierte (ansonsten ist eine Reindarstellung von XX* durch suspendieren in siedendem Aethanol und anschliessender Umkristallisation des Rückstandes in H_2O nur unter grossen Verlusten möglich). Die Hydrierung von XX erfolgt in [45] in methanolischem NaOH. Das Reaktionsprodukt wird anschliessend durch Umfällen aus verd. NaOH/verd. Essigsäure gereinigt. Da 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI) in basischer Lösung sehr oxidationsempfindlich ist [45], konnte nach dieser Methode DC. reines XXI nicht hergestellt werden. Zur Darstellung von ^{13}C -markiertem 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI*), welches als Edukt in der Synthese von ^{13}C -markierten Xanthopterin-Derivaten dient (vgl. Schema 10), wurde deshalb die Hydrierung von XX* mit PtO_2 in Trifluoressigsäure durchgeführt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte in der Stickstoff-Box. Nach Reinigung des Rohproduktes durch suspendieren unter Argon in siedendem H_2O wurde farbloses XXI* erhalten, welches sich als DC. rein erwies.

Die Oxidation einer schwach alkalischen Lösung von XXI* mit Sauerstoff ergab ^{13}C -markiertes Xanthopterin (III*).



Schema 9. Synthese von ^{13}C -markiertem Xanthopterin (III*).

2.2. Synthese von ^{13}C -markierten Xanthopterin-Derivaten

Die Synthese aller in dieser Arbeit dargestellten ^{13}C -markierten Xanthopterine (Schema 10) erfolgt durch eine nucleophile Addition des Reagens am C(7)-Atom von Xanthopterin (III*) und anschliessende Oxidation des gebildeten Adduktes mit MnO_2 zum Xanthopterin-Derivat (vgl. dazu Abschnitt 1.1.3.). Aus diesem Grunde wurde als Edukt nicht III*, sondern 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI*) verwendet, wodurch ein Syntheseschritt entfällt, da III* in situ gebildet wird durch Oxidation von XXI* mit MnO_2 .

^{13}C -markiertes 7-Aminoxanthopterin (II*) wurde durch Umsetzen von XXI* mit 25proz. NH_3 -Lösung dargestellt. In Analogie dazu reagierte XXI* mit 66proz. wässr. Butylamin zu ^{13}C -markiertem 7-Butylaminoxanthopterin (V*).

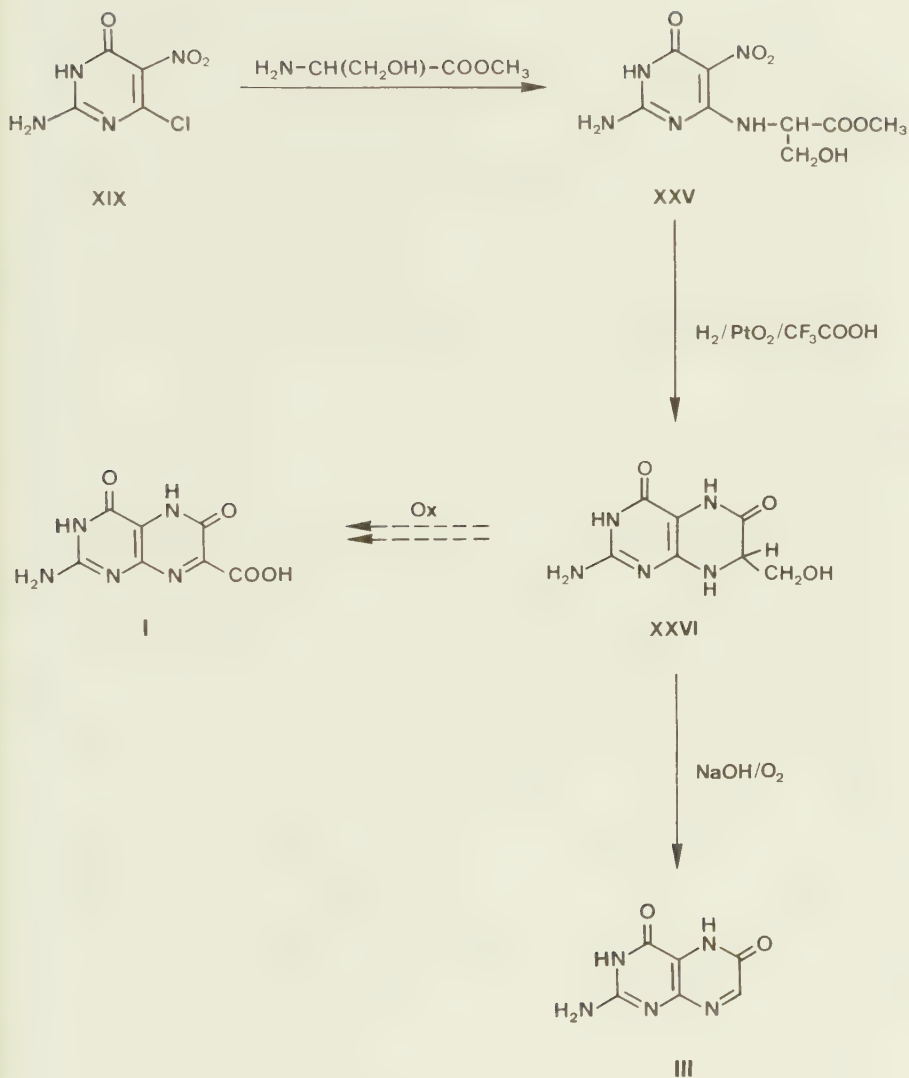
Die Darstellung von ^{13}C -markiertem 7-Cyanoxanthopterin (XVII*, XVII** und XVII***) basiert auf der von Viscontini [61] erstmals beschriebenen Reaktion von Xanthopterin mit KCN, welche von Wechsler [42] einer präparativen Anwendung zugänglich gemacht wurde.

Hydrolyse von XVII*, XVII** und XVII*** nach [42] durch rückflussieren mit 1N NaOH ergab ^{13}C -markierte Xanthopterin-7-carbonsäure (I*, II** und I***) und als Nebenprodukt ^{13}C -markiertes Leukopterin (IV*). Die Trennung erfolgte an DEAE-Anionenaustauscher durch Eluieren mit 0,1M Barbitallpuffer (pH=9) und einem linearen Salzgradienten bis 0,5M NaCl (vgl. Abschnitt 1.1.1. und [42]).

3. Versuch der Synthese von Xanthopterin-7-carbonsäure durch intramolekulare Cyclisierung

Bei der Synthese von Xanthopterin-7-carbonsäure (I) durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxo-dihydropyrimidin mit Mesoxalester in 2N Schwefelsäure entsteht neben I (42%) auch das Isomere Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) (29%) [7]. Es wäre deshalb von Vorteil, wenn man, in Analogie zur Synthese von 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI), den Pyrazinring von I durch intramolekulare Cyclisierung aufbauen könnte (Schema 11): Rückflusieren von XIX mit Serin-methylester in Aethanol ergab als Produkt XXV, welches durch Umkristallisation aus Aethanol gereinigt wurde. Die Hydrierung von XXV erfolgte mit PtO_2 in Trifluoressigsäure, wobei durch anschließende Cyclisierung 7-Hydroxymethyl-7,8-dihydroxanthopterin (XXVI) entstand. XXVI konnte durch Umkristallisation aus siedendem H_2O gereinigt werden. Durch Oxidation von XXVI sollte dann versucht werden, eventuell über die Stufe des 7-Hydroxymethylanthopterin, Xanthopterin-7-carbonsäure (I) herzustellen. Doch selbst unter milden Bedingungen (schwach alkalische Lösung von XXVI und Verwendung von Luftsauerstoff als Oxidationsmittel) wurde die 7-Hydroxymethyl-Gruppe abgespalten und Xanthopterin (III) als Produkt gebildet.

Weiter wurde versucht an Stelle von Serin-methylester Aminomalonsäure-diaethylester zu verwenden (auf diese Weise wäre beim Ringschluss die Carboxyl-Gruppe in 7-Stellung bereits vorhanden). Doch das freie Elektronenpaar in Aminomalonsäure-diaethylester erwies sich durch die beiden Carbonsäureester in α -Stellung als derart stabilisiert, dass eine Reaktion mit XIX nicht möglich war.



Schema 11. Versuch der Synthese von Xanthopterin-7-carbonsäure (I) durch intramolekulare Cyclisierung.

4. CNDO-Rechnungen

4.1. Geometrie der berechneten Verbindungen

Die Atomkoordinaten der Verbindungen wurden aufgrund der Roentgenstrukturdaten von Isocytosin (XXVII) [62], Pteridin (XIV) [63], 6-Methyl-7,8-dihydropterin-hydrochlorid [64] und Xanthopterin-hydrochlorid ($\text{III} \cdot \text{HCl}$) [65] festgelegt. Obwohl die Roentgendaten keine exakte Planarität der Ringe in XXVII und $\text{III} \cdot \text{HCl}$ zeigen, wurden sie als eben angenommen (vgl. auch Abschnitt 4.2.). Zur Berechnung der anionischen Molekülformen wurden die Bindungslängen und Bindungswinkel jeweils unverändert beibehalten.

Für das Anion von 4-Oxo-3,4-dihydropteridin (XXVIII^-) wurden für den Pyrimidinteil die Roentgendaten von XXVII und für den Pyrazinteil diejenigen von XIV verwendet. Für das Anion von 6-Oxo-5,6-dihydropteridin (XII^-) wurden die Roentgendaten von XIV für den Pyrimidin- und diejenigen von $\text{III} \cdot \text{HCl}$ für den Pyrazinteil verwendet.

Die Geometrie des Anions von Pterin (VI^-) und des Dianions von Pterin-7-carbonsäure (VII^{2-}) wurde aus dem Pyrimidinteil von $\text{III} \cdot \text{HCl}$ und aus dem Pyrazinteil von XIV zusammengesetzt.

Für das Dianion von Isoxanthopterin (VIII^{2-}) und das Trianion von Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX^{3-}) wurde der Pyrimidinteil von $\text{III} \cdot \text{HCl}$ übernommen. Für den Pyrazinteil wurden die gleichen Bindungslängen und Bindungswinkel wie in den isomeren Verbindungen III^{2-} und I^{3-} verwendet.

Der Pyrazinring des Trianions von Leukopterin (IV^{3-}) wurde aus der Amid-Teilstruktur im Pyrazinring von $\text{III} \cdot \text{HCl}$ aufgebaut.

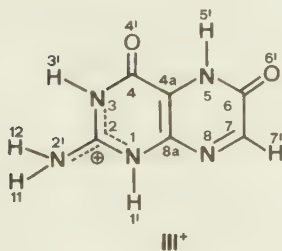
Für die Substituenten in 6- und 7-Stellung wurden die für solche Systeme üblichen Bindungslängen und Bindungswinkel angenommen [66].

4.2. Einfluss der Geometrie der Moleküle auf die Resultate der

CNDO-Rechnungen

Um den Einfluss der Geometrie der Moleküle auf die Resultate der CNDO-Rechnungen (vgl. Anhang) abschätzen zu können, wurde die Gesamtladungs-, π -Elektronen- und Grenzorbital(LUMO)dichte des Kations von Xanthopterin (III^+) mit unterschiedlichen Geometrien von III^+ berechnet:

- a) III^+ : Für die CNDO-Rechnungen wurden direkt die Atomkoordinaten der Roentgenstruktur von $\text{III} \cdot \text{HCl}$ verwendet [65] .
- b) IIIa^+ : Die Atomkoordinaten wurden mit den Bindungslängen und Bindungswinkeln der Roentgenstruktur von $\text{III} \cdot \text{HCl}$ berechnet, wobei das Molekül als planar angenommen wurde (in III^+ bilden der Pyrimidin- und Pyrazinring dagegen einen Winkel von $2,02^\circ$ [65]).
- c) IIIb^+ : Die Atomkoordinaten wurden mit Bindungslängen und Bindungswinkeln berechnet, welche für Stickstoff-Heterocyclen üblich sind [66] , wobei für den Pyrimidinteil die Roentgenstrukturdaten von Guanin-hydrochlorid-monohydrat verwendet wurden [67] . Die Struktur von III^+b wurde als planar angenommen. In Tabelle 2 sind die Bindungslängen und Bindungswinkel von III^+a und III^+b zusammengestellt.



Bindungslängen	III ⁺ a	III ⁺ b	Bindungswinkel	III ⁺ a	III ⁺ b
N(1)-C(2)	1,334	1,33	C(8a)-N(1)-C(2)	121,34	113,21
N(1)-H(1')	0,994	0,90	C(8a)-N(1)-H(1')	119,33	119,21
C(2)-N(2')	1,315	1,31	N(1)-C(2)-N(3)	118,75	124,07
C(2)-N(3)	1,356	1,37	N(1)-C(2)-N(2')	121,80	120,00
N(3)-H(11)	0,874	1,0	C(2)-N(2')-H(11)	121,68	120,00
N(3)-H(12)	0,827	1,0	C(2)-N(2')-H(12)	120,09	120,00
N(3)-C(4)	1,390	1,41	C(2)-N(3)-C(4)	125,36	126,02
N(3)-H(3')	0,905	1,0	C(2)-N(3)-H(3')	118,19	117,00
C(4)-O(4')	1,212	1,20	N(3)-C(4)-O(4')	122,42	116,00
C(4)-C(4a)	1,454	1,40	N(3)-C(4)-C(4a)	113,25	108,12
C(4a)-N(5)	1,373	1,39	C(4)-C(4a)-C(8a)	121,04	124,27
C(4a)-C(8a)	1,359	1,345	N(5)-C(4a)-C(8a)	119,50	117,19
N(5)-C(6)	1,359	1,32	C(4a)-N(5)-C(6)	121,21	125,11
N(5)-H(5')	0,824	1,0	C(6)-N(5)-H(5')	120,01	122,00
C(6)-O(6')	1,240	1,24	N(5)-C(6)-O(6')	123,08	123,14
C(6)-C(7)	1,467	1,39	N(5)-C(6)-C(7)	114,82	115,86
C(7)-N(8)	1,303	1,33	C(6)-C(7)-N(8)	124,68	122,79
C(7)-H(7')	1,051	1,1	N(8)-C(7)-H(7')	120,79	118,00
N(8)-C(8a)	1,364	1,41	C(7)-N(8)-C(8a)	116,53	118,96
C(8a)-N(1)	1,386	1,35	N(8)-C(8a)-C(4a)	123,25	120,09
			N(1)-C(8a)-C(4a)	120,00	124,31

Tabelle 2. Bindungslängen und Bindungswinkel von III⁺a und III⁺b.

In den Tabellen 3 - 5 sind die Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichten aufgeführt, welche für die verschiedenen Geometrien von III⁺ berechnet wurden.

Aus dem Vergleich der Resultate von III⁺ und III⁺a ist ersichtlich, dass die in III⁺a angenommene Planarität keinen wesentlichen Einfluss auf die Grenzorbital- und LUMO-Dichte hat. Bei der π -Elektronendichte treten dagegen z.T. signifikante Abweichungen auf, da wegen der Nichtplanarität von III⁺ die " π -Orbitale" nicht mehr reinen π -Charakter aufweisen. Die berechneten Grössen in III⁺b zeigen erwartungsgemäss z.T. grössere Abweichungen zu jenen in III⁺ und III⁺a. Aufgrund der Resultate kann aber festgestellt werden, dass auch ohne exakte Kenntnis der Molekülgeometrie, mit Hilfe der CNDO-Rechnungen qualitative (Grenzorbital(LUMO)dichten; vgl. Abschnitt 1.2.) und, mit gebührender Vorsicht, quantitative (π -Elektroendichte; vgl. Abschnitt 4.4.) Aussagen gemacht werden können.

Atome	Gesamtladungsdichte		
	III^+	III^+_a	III^+_b
N(1)	-0,148	-0,150	-0,125
C(2)	+0,471	+0,469	+0,479
N(3)	-0,255	-0,255	-0,285
C(4)	+0,423	+0,423	+0,447
C(4a)	-0,073	-0,073	-0,090
N(5)	-0,120	-0,120	-0,135
C(6)	+0,351	+0,350	+0,373
C(7)	+0,134	+0,134	+0,159
N(8)	-0,174	-0,175	-0,217
C(8a)	+0,177	+0,178	+0,202
N(2')	-0,137	-0,134	-0,199
O(4')	-0,214	-0,215	-0,213
O(6')	-0,279	-0,280	-0,315
H(1')	+0,161	+0,161	+0,168
H(3')	+0,159	+0,159	+0,168
H(5')	+0,148	+0,148	+0,158
H(7')	+0,076	+0,075	+0,079
H(11)	+0,147	+0,152	+0,177
H(12)	+0,153	+0,152	+0,170

Tabelle 3 .Gesamtladungsdichte von III^+ , III^+_a und III^+_b .

Atome	π -Elektronendichte		
	III^+	III^+_a	III^+_b
N(1)	1,625	1,652	1,658
C(2)	0,745	0,762	0,768
N(3)	1,617	1,675	1,644
C(4)	0,764	0,786	0,785
C(4a)	1,080	1,090	1,140
N(5)	1,635	1,640	1,626
C(6)	0,769	0,793	0,805
C(7)	0,838	0,832	0,804
N(8)	1,150	1,151	1,174
C(8a)	0,980	1,017	0,957
N(2')	1,725	1,742	1,737
O(4')	1,414	1,394	1,410
O(6')	1,477	1,464	1,493

Tabelle 4 . π -Elektronendichte von III^+ , III^+_a und III^+_b .

Atome	LUMO-Dichte		
	III^+	III^+a	III^+b
N(1)	0,042	0,040	0,044
C(2)	0,009	0,002	0,002
N(3)	0,037	0,032	0,028
C(4)	0,232	0,230	0,202
C(4a)	0,271	0,272	0,206
N(5)	0,170	0,172	0,182
C(6)	0,033	0,036	0,028
C(7)	0,535	0,542	0,572
N(8)	0,196	0,202	0,252
C(8a)	0,222	0,220	0,194
N(2')	0,004	0,001	0,000
O(4')	0,197	0,196	0,174
O(6')	0,051	0,052	0,088

Tabelle 5 . LUMO-Dichte von III^+ , III^+a und III^+b .

4.3. Experimentelle Elektronendichte

Durch Roentgen- und Neutronenbeugung kann eine Analyse von Ladungsdichten in Molekülen vorgenommen werden. Da die Roentgenstreuung primär ein Produkt der Wechselwirkung zwischen Roentgenstrahlen und Elektronen ist, beinhaltet sie Information über die Elektronenverteilung in der streuenden Verbindung. Dies wurde schon 1918 von Debye und Scherrer festgestellt [68]. Jedoch erst in jüngerer Zeit konnten durch technische Neuerungen (computergesteuerte Diffraktometer und schnelle Rechenanlagen) die Details der Elektronenverteilung in den Molekülen dem Chemiker zugänglich gemacht werden. Ein Problem ist jedoch, dass aus den Messungen nicht nur die Elektronenverteilung, sondern auch die thermische Bewegung der Atome abgeleitet werden kann. Dieses lässt sich aber in Kombination mit Neutronenbeugung oder durch Roentgenmessung bei tiefer Temperatur weitgehend lösen. (Eine Uebersicht zur Ermittlung von experimentellen Elektronendichten findet sich in [69]).

Die Elektronendichteverteilung von Xanthopterin-hydrochlorid ($\text{III} \cdot \text{HCl}$), zu deren Ermittlung die Daten aus einer Arbeit von Bieri et al. verwendet wurden ($R=0,027$) [65], ist in Figur 25 dargestellt.

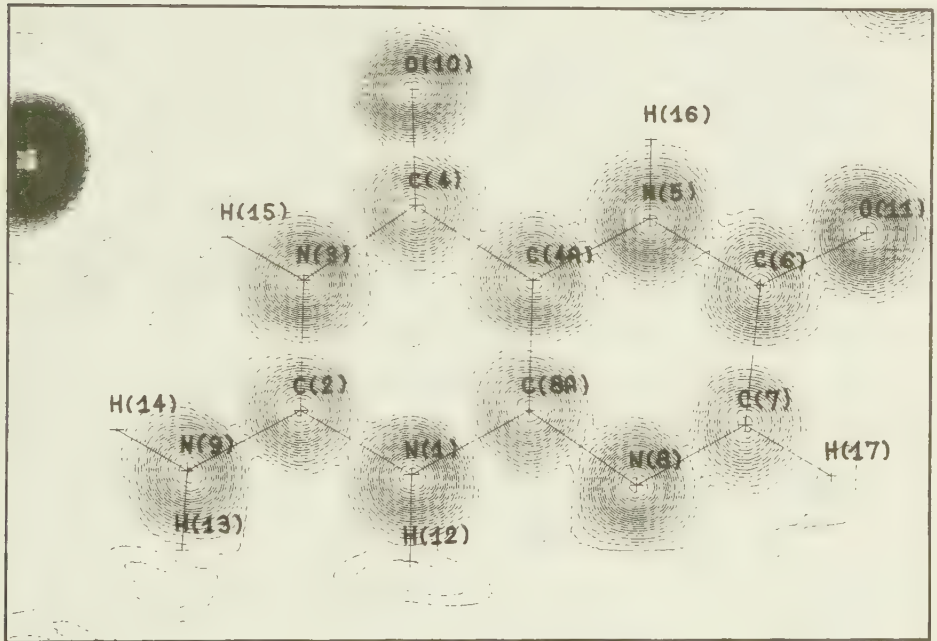


Fig. 25. Elektronendichte in der Molekülebene (definiert durch die Atome C(2), C(4a) und C(8a)) von Xanthopterin-hydrochlorid ($\text{III} \cdot \text{HCl}$). Die Linien sind in Intervallen von $0,5e^{-3}$ gezeichnet. (Darstellung nach W.D.S. Motherwell [70].)

Die gerechneten Gesamtladungsdichten und die experimentellen Elektronendichten sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die mangelhafte Übereinstimmung muss dabei nicht notwendigerweise in der Rechenmethode begründet sein, sondern sie könnte ihre Ursache auch in der fehlenden Tieftemperatur-Messung haben [69]. (Eine Übersicht über die Probleme, welche beim Vergleich zwischen experimentellen und theoretischen Elektronendichten auftreten findet sich in [71].)

$\text{III}^+ / \text{III} \cdot \text{HCl}$	Gesamtladungsdichte von III^+	Elektronendichte von $\text{III} \cdot \text{HCl}$
$N(1)$	-0,15	11,5
$C(2)$	+0,47	9,8
$N(3)$	-0,26	12,1
$C(4)$	+0,42	10,1
$C(4a)$	-0,07	10,5
$N(5)$	-0,12	12,3
$C(6)$	+0,35	10,2
$C(7)$	+0,13	8,3
$N(8)$	-0,17	11,4
$C(8a)$	+0,18	9,6
$N(9)$	-0,14	10,6
$O(4') / O(10)$	-0,21	12,0
$O(6') / O(11)$	-0,28	12,9

Tabelle 6. Berechnete Gesamtladungsdichte (Einheit=Elementarladung) von III^+ (vgl. Tabelle 20) und experimentelle Elektronendichte (Einheit = eA^{-3}) von $\text{III} \cdot \text{HCl}$.

4.4. Korrelation zwischen ^{13}C -Resonanzfrequenzen und Elektronendichten

Die für die chemische Verschiebung massgebende Abschirmungskonstante σ setzt sich aus drei Termen zusammen [93] :

$$\sigma = \sigma_d + \sigma_p + \sigma^1 \quad \text{Gl. (4)}$$

Den grössten Beitrag zur chemischen Verschiebung des ^{13}C -Kerns liefert σ_p [72] . In diesen paramagnetischen Term geht neben den Elektronenanregungsenergien und den Bindungsordnungen die Ladungsdichte am betreffenden Kern ein [73] .

Es gibt verschiedene Arbeiten, in denen versucht wurde, die chemische Verschiebung der ^{13}C -Resonanzfrequenz in Stickstoff-Heterocyclen mit Hilfe von MO-Rechnungen zu interpretieren [74,75,76,77] . Es wurden Korrelationen mit der π -Ladungsdichte Q_π , der Gesamtladungsdichte Q_G oder zusätzlich mit Bindungsordnungstermen geprüft. Dabei kann festgestellt werden, dass die Korrelationen im allgemeinen bessere Resultate ergeben, wenn man statt einfacher HMO-Rechnungen, Allvalenzelektronen-Verfahren zur Ermittlung der Ladungsdichten benutzt [76] .

Von Günther und Mitarbeitern ist eine Korrelation der ^{13}C -Resonanzfrequenzen der Anionen von 4-Oxo-3,4-dihydropteridin (XXVIII⁻), 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin, Pterin (VI⁻), Xanthopterin (III²⁻) und Isoxanthopterin (VIII²⁻) mit den HMO- π -Ladungsdichten vorgenommen worden [76] .

Er erhielt mit Benzol als Referenz die Beziehung

$$\Delta\delta = 193,1 \cdot \Delta Q_\pi \text{ (HMO)} \quad [\delta(\text{E}) = 8,1\text{ppm}]$$

mit deren Hilfe die Zuordnungen der ^{13}C -Resonanzen in den Anionen von 6,7-Dioxo-5,6,7,8-tetrahydropteridin, 2,4,6,7-Tetroxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropteridin, Leukopterin (IV) und Alloxazin abgeleitet wurden.

4.4.1. Korrelation zwischen ^{13}C -Resonanzfrequenzen von Stickstoff-Heterocyclen und den CNDO- π -Elektronen- bzw. Gesamtladungsdichten

Die Abhängigkeit der CNDO- π -Elektronen- bzw. Gesamtladungsdichten von den ^{13}C -Resonanzfrequenzen [73,78,79] der Anionen von Isocytosin (XXVII⁻), 4-Oxo-3,4-dihydropteridin (XXVIII⁻), Pterin (VI⁻), Xanthopterin (III²⁻) und Isoxanthopterin (VIII²⁻) wurde untersucht, mit dem Ziel daraus Hinweise für die Zuordnung von ^{13}C -Resonanzsignalen verschiedener Xanthopterin-Derivate zu erhalten. Aus der Lage der Signale sollten dann wiederum Rückschlüsse auf die Struktur des Dianions von 7-Aminoxanthopterin (II²⁻) möglich sein (vgl. Abschnitt 4.4.3.).

4.4.1.1. Korrelation mit π -Elektronendichten

Für die Korrelation zwischen den ^{13}C -Resonanzfrequenzen und den π -Elektronendichten wurde die Beziehung (Figur 26)

$$\delta = -108,25 \cdot \sum_h^{\text{bes}} 2 \left(C_{ih}^{(\pi)} \right)^2 + 248,56 \quad \text{Gl. (5)}$$

mit dem Korrelationsfaktor $R=0,965$ und der Standardabweichung $S(E)=4,7$ ppm erhalten. Die Korrelation ist also besser als diejenige mit HMO- π -Elektronendichten ($R=0,930$; $S(E)=8,1$ ppm [76]), womit bestätigt wird, dass Allvalenzelektronen-Verfahren allgemein bessere Resultate für solche Korrelationen ergeben.

Aus den Regressionsdaten nach Gl.(5) (Tabelle 7) ist ersichtlich, dass die Korrelation bei kleinen π -Elektronendichten sehr gut ist, und grössere Abweichungen erst bei hohen π -Elektronendichten auftreten ($S(E)$ beträgt für π -Elektronendichten $< 1,000$ nur ca. 3,2 ppm). Dies ist insofern von Bedeutung, als den Zuordnungen nach Gl.(5) von ^{13}C -Resonanzsignalen, welche oberhalb 140 ppm liegen, grösseres Vertrauen entgegengebracht werden kann (vgl. Abschnitt 4.4.2.).

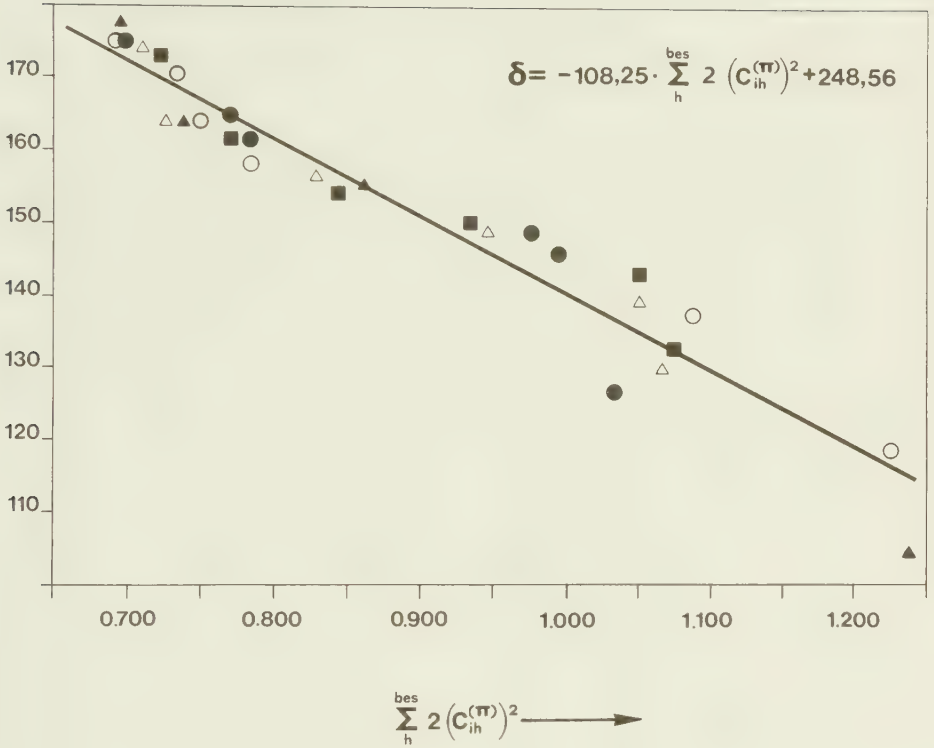


Fig. 26. Korrelation zwischen ^{13}C -Resonanzfrequenzen und π -Elektronendichten von XXVII⁻ ▲, XXVIII⁻ ■, VI⁻ △, III²⁻ ● und VIII²⁻ ○ nach Gl.(5).

Verb.	Atom	$\sum_n^{bes} 2(C_n^{(m)})^2$	δ_{ber}	δ_{exp}	Abw.
XXVII ⁻	C(2)	0,739	169,6	164,8	- 3,8
	C(4)	0,696	173,3	177,1	3,9
	C(5)	1,238	114,6	103,7	-10,9
	C(6)	0,956	155,9	156,3	0,4
XXVIII ⁻	C(2)	0,772	165,0	161,0	- 4,0
	C(4)	0,716	171,1	173,6	2,6
	C(4a)	1,068	132,9	132,8	- 0,1
	C(6)	1,042	135,8	144,2	8,4
	C(7)	0,932	147,7	150,2	2,5
	C(8a)	0,844	157,2	155,0	- 2,2
VI ⁻	C(2)	0,730	169,5	165,4	- 4,1
	C(4)	0,710	171,7	174,1	2,4
	C(4a)	1,064	133,4	130,5	- 2,9
	C(6)	1,042	135,8	139,7	3,9
	C(7)	0,938	147,0	149,5	2,5
	C(8a)	0,828	158,9	157,7	- 1,2
III ²⁻	C(2)	0,770	165,2	165,0	- 0,2
	C(4)	0,698	173,0	174,5	1,5
	C(4a)	1,030	137,1	125,9	-11,2
	C(6)	0,784	163,7	161,3	- 2,4
	C(7)	0,991	141,3	147,0	5,7
	C(8a)	0,968	148,8	149,0	0,2
VIII ²⁻	C(2)	0,750	167,4	164,8	- 2,5
	C(4)	0,694	173,4	174,5	1,1
	C(4a)	1,222	116,3	118,0	1,7
	C(6)	1,076	132,1	138,5	6,4
	C(7)	0,732	169,3	170,8	1,5
	C(8a)	0,784	163,7	159,6	- 4,1

Tabelle 7 . Regressionsdaten für die Korrelation zwischen ¹³C-Resonanzfrequenzen und π -Elektronendichten von XXVII⁻, XXVIII⁻, VI⁻, III²⁻ und VIII²⁻.

4.4.1.2. Korrelation mit Gesamtladungsdichten

Für die Korrelation zwischen den ^{13}C -Resonanzfrequenzen und den Gesamtladungsdichten wurde die Beziehung (Figur 27)

$$\delta = 61,93 \cdot Q_G + 138,96 \quad \text{Gl. (6)}$$

mit $R=0,950$ und $S(E)=5,9$ ppm erhalten.

Wie auch die Regressionsdaten nach Gl.(6) (Tabelle 8) zeigen, ist die Korrelation mit den Gesamtladungsdichten deutlich schlechter als diejenige mit π -Elektronendichten, weshalb für die Zuordnungen der ^{13}C -Resonanzsignale von Xanthopterin-Derivaten die π -Elektronendichten verwendet wurden.

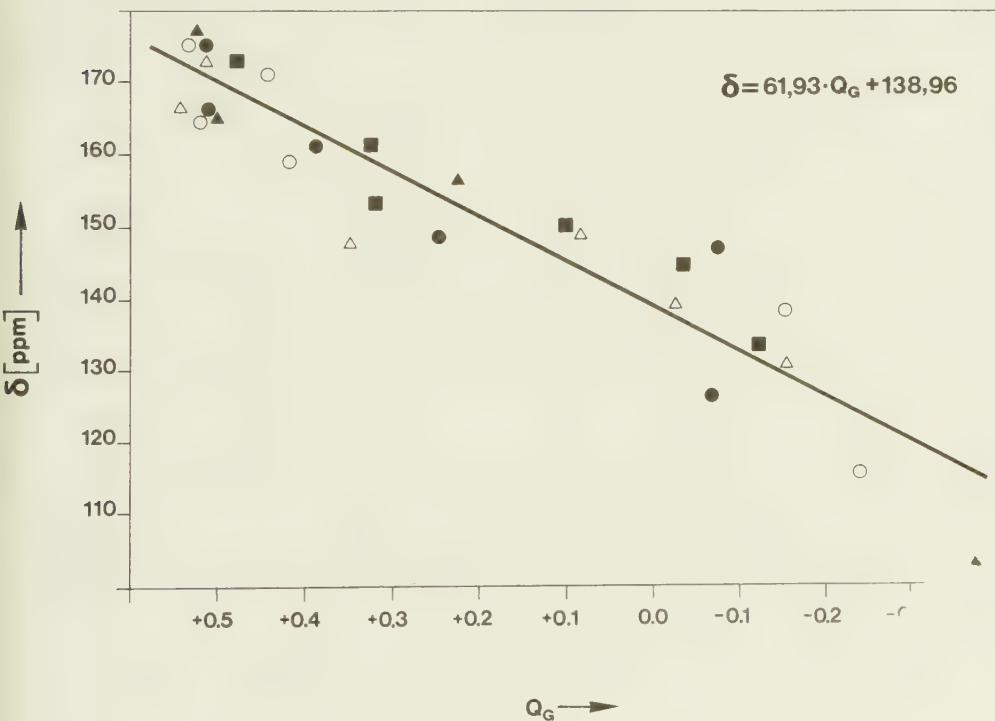


Fig.27. Korrelation zwischen den ^{13}C -Resonanzfrequenzen und Gesamtladungsdichten von XXVII $^-$ ▲ , XXVIII $^-$ ■ , VI $^-$ △ , III $^{2-}$ ● und VIII $^{2-}$ ○ nach Gl.(6).

Verb.	Atom	Q_G	δ_{ber}	δ_{exp}	Abw.
XXVII ⁻	C(2)	0,502	170,0	164,8	- 5,2
	C(4)	0,526	171,5	177,1	5,6
	C(5)	-0,378	115,6	103,7	-11,9
	C(6)	0,223	152,8	156,3	3,5
XXVIII ⁻	C(2)	0,337	159,6	161,0	1,2
	C(4)	0,481	168,7	173,6	4,9
	C(4a)	-0,122	131,4	132,8	1,4
	C(6)	-0,023	137,5	144,2	6,7
	C(7)	0,102	145,3	150,2	4,9
	C(8a)	0,327	159,2	155,0	- 4,2
VI ⁻	C(2)	0,532	171,9	165,4	- 6,5
	C(4)	0,520	171,0	174,1	2,9
	C(4a)	-0,141	130,2	130,5	0,3
	C(6)	-0,011	138,3	139,7	1,4
	C(7)	0,082	144,0	149,5	5,5
	C(8a)	0,350	160,6	157,7	- 2,9
III ²⁻	C(2)	0,503	170,1	165,0	- 5,1
	C(4)	0,522	171,3	174,5	3,2
	C(4a)	-0,065	134,9	125,9	- 9,0
	C(6)	0,388	163,0	161,3	- 1,7
	C(7)	-0,069	134,7	147,0	12,3
	C(8a)	0,251	154,5	149,0	- 5,5
VIII ²⁻	C(2)	0,512	170,7	164,9	- 5,8
	C(4)	0,530	171,8	174,5	2,7
	C(4a)	-0,239	124,2	118,0	- 6,2
	C(6)	-0,143	130,1	138,5	8,4
	C(7)	0,447	166,6	170,8	4,2
	C(8a)	0,416	164,7	159,6	- 5,1

Tabelle 8 . Regressionsdaten für die Korrelation zwischen den ¹³C-Resonanzfrequenzen und den Gesamtladungsdichten von XXVII⁻, XXVIII⁻, VI⁻, III²⁻ und VIII²⁻.

4.4.2. Zuordnung der ^{13}C -Resonanzsignale von Xanthopterin-Derivaten

Die empirische Beziehung nach Gl.(5) zeigt an, dass die π -Elektronendichte in der betrachteten Verbindungsklasse als nützlicher theoretischer Parameter zur Beschreibung des kombinierten Einflusses mehrerer für die ^{13}C -Resonanz massgebender Faktoren dienen kann [80]. Aufgrund von Gl.(5) soll nun versucht werden, die Zuordnungen der ^{13}C -Resonanzfrequenzen der Anionen von Xanthopterin-7-carbonsäure (I), 7-Aminoxanthopterin (II), Leukopterin (IV) und 7-Cyanoxanthopterin (XVII) zu klären (Tabelle 9), wobei ein Teil der gemachten Zuordnungen mit Hilfe von ^{13}C -markierten Verbindungen¹⁵⁾ bewiesen werden kann. Ansonsten entfällt jede Möglichkeit der experimentellen Zuordnung (alle Kohlenstoffatome in diesen Verbindungen sind quartär), so dass man auf Vergleiche mit Daten aus der gleichen Verbindungsklasse [73,76,78,79] angewiesen ist. Von Bedeutung ist die Frage, in welcher Form die betreffenden Verbindungen unter den gewählten Messbedingungen (1N NaOD) vorlagen. Aufgrund der Daten für Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) [47] kann angenommen werden, dass I in 1N NaOD das Trianion bildete. Da die pK_a -Werte von Xanthopterin (III) 6,59 und 9,31 [46] betragen, kann für II und XVII das Dianion zugrundegelegt werden. Für IV wurde die Deprotonierungsfolge N(8), N(3), N(5) UV.-spektroskopisch bestimmt [81]. Die pK_a -Werte ($\text{pK}'_a=7,56$, $\text{pK}''_a=9,78$, $\text{pK}'''_a=13,6$) zeigen, dass IV als Trianion oder als eine Mischung von Di- und Trianion vorlag. Dementsprechend wurde die π -Elektronendichte für beide Anionen (das Dianion an N(8) und N(3) deprotoniert) berechnet.

Obwohl die Abweichungen zwischen Theorie und Praxis für Signale $< 140\text{ppm}$ z.T. beträchtlich sind (vgl. Tabelle 7), können die Signale in 1N NaOD der Verbindungen I, II und IV, welche bei tiefster Frequenz erscheinen, zweifelsfrei dem C(4a)-Atom zugeordnet werden, da das benachbarte Signal mindestens 22,3ppm entfernt liegt. Diese Zuordnung wird durch Vergleich mit den Daten verschiedener Pterine bestätigt, in denen das Signal bei tiefster Frequenz immer dem C(4a)-Atom zugeordnet wird [73,76,78,79]. In gleicher Weise

15) Die Synthese der ^{13}C -markierten Verbindungen ist in Abschnitt 2. beschrieben.

Verb.	C(2)	C(4)	C(4a)	C(6)	C(7)	C(8a)	C(7')
I ³⁻ a)	160,9	174,0	125,5	161,1	153,6	147,8	175,6
b)	162,6	173,4	113,2	166,9	150,8	143,4	174,9
II ²⁻ a)	160,5	172,9	116,2	155,6	155,2	150,7	
b)	165,0	172,8	129,3	160,7	154,8	151,1	
IV ³⁻ a)	160,1	171,1	111,7	160,5	167,9	152,9	
b)	161,5	172,6	120,6	164,6	170,4	154,6	
IV ²⁻ b)	166,0	171,9	107,4	167,3	168,5	160,1	
XVII ²⁻ a)					124,5		117,9
b)					136,6		158,8

Tabelle 9'. ¹³C-Resonanzfrequenzen (δ -Werte in ppm) der Anionen von I, II, IV und XVII; a) experimentell (Lsgm. 1N NaOD) b) nach Gl. (5).

können die aufgrund von Gl.(5) gemachten Zuordnungen des C(4)-Atoms gestützt werden, da in allen bisher vermessenen Pterinen das C(4)-Atom von allen Ringatomen am stärksten entschirmt ist.

Im Trianion von Xanthopterin-7-carbonsäure (I³⁻) sollte allerdings gemäss der Theorie das Signal bei tiefstem Feld vom Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe stammen. Dies konnte, ebenso wie die Zuordnung des C(7)-Resonanzsignals mit Hilfe von in 7- und 7'-Stellung ¹³C-markierter Xanthopterin-7-carbonsäure (I* und I**) bewiesen werden. Dadurch ist auch die Zuordnung des Signals bei 147,8 ppm gesichert, denn um gesicherte Aussagen machen zu können, sollte der Unterschied zwischen zwei Signalen grösser als die doppelte Standardabweichung der Regressionsrechnung sein (vgl. Abschnitt 4.4.1.1). Aus diesem Grunde können die restlichen zwei Absorptionen in I³⁻, welche vom C(2)- und C(6)-Atom stammen, nicht schlüssig zugeordnet werden.

Im Falle des Dianions von 7-Aminoxanthopterin (II²⁻) können aufgrund der gleichen Ueberlegungen die Zuordnungen der Resonanzen vom C(4)-, C(4a)-, C(7)- und C(8a)-Atom als gesichert gelten, zumal die Zuordnung des Signals bei 155,2 ppm mit Hilfe von in 7-Stellung ¹³C-markiertem 7-Aminoxanthopterin (II*) bewiesen werden konnte. Da der Unterschied der verbleibenden zwei

Signale nur 4,3 ppm beträgt, kann man gemäss den berechneten δ -Werten nur vermuten, dass das Signal bei 160,5 ppm der Resonanz von C(2) und jenes bei 155,6 ppm der Resonanz von C(6) zukommt.

Vergleicht man die für das Di- und Trianion von Leukopterin (IV^{2-} und IV^{3-}) berechneten ^{13}C -chemischen Verschiebungen mit den experimentellen Werten, so kann man annehmen, dass Leukopterin (IV) in 1N NaOD hauptsächlich als Trianion vorliegt. Bis auf die Zuordnung des C(2) und C(6)-Atoms, welche aufgrund des kleinen Frequenzunterschiedes der beiden Signale nicht eindeutig ist, stimmen alle anderen mit den in [78] publizierten überein. Dagegen hat Günther das Signal mit zweitgrösster Frequenz dem C(2)-Atom zugeordnet [76]. Dass dieses Signal aber, wie gemäss Gl.(5) vorausgesagt, der Resonanz des C(7)-Atoms zukommt, konnte durch das ^{13}C -FT.-NMR.-Spektrum von in 7-Stellung ^{13}C -markiertem Leukopterin (IV^*) bewiesen werden.

Da reines 7-Cyanoxanthopterin (XVII) in grösseren Mengen nur sehr mühsam herzustellen ist, und in 1N NaOD über eine längere Messzeit nicht genügend stabil ist, konnte von XVII nur ein ^{13}C -FT.-NMR.-Spektrum in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ gemessen werden [42]. Ein Teil der Zuordnungen konnte durch in 7- und 7'-Stellung ^{13}C -markiertes 7-Cyanoxanthopterin (XVII^* und XVII^{**}) bewiesen werden. XVII^* und XVII^{**} ergaben in 1N NaOD δ -Werte für C(7) von 124,5 ppm und für C(7') von 117,9 ppm. Die grossen Abweichungen, welche gegenüber den theoretischen δ -Werten auftreten, machen die Grenzen solcher Korrelationen deutlich: Die Korrelation zwischen ^{13}C -Resonanzfrequenzen und π -Elektronendichten kann nur dann eine lineare Beziehung ergeben, wenn die anderen Beiträge zur chemischen Verschiebung (vgl. Gl.(4)) als konstant oder vernachlässigbar gelten können. Dies gilt nun aber für die ^{13}C -Resonanz des C(7')- und C(7)-Atoms von XVII nicht mehr. Die Korrelation nach Gl.(5) wurde an Stickstoff-Heterocyclen durchgeführt, welche nur sp^2 -hybridisierte Kohlenstoff- und Stickstoffatome enthalten. Im Gegensatz dazu ist das C(7')-Atom von XVII sp -hybridisiert. Da die Hybridisierung über die Bindungsordnung in den paramagnetischen Term eingeht [72], kann für die chemische Verschiebung des C(7')-Atoms der Cyano-Gruppe von XVII, welche in dem für Nitrile typischen Bereich liegt (δ_{CN} in Benzonitril=118,7 ppm [82]), nach Gl.(5)

kein korrekter Wert errechnet werden. Das C(7)-Atom von XVII liegt im abschirmenden Bereich der magnetisch anisotropen $C \equiv N$ -Dreifachbindung [91]. Der Einfluss von Nachbargruppen wird vom Term σ' wiedergegeben [92], weshalb verständlich ist, dass für C(7) von XVII nach Gl.(5) ein zu hoher δ -Wert berechnet wurde.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass CNDO- π -Elektronendichten für die Zuordnung von ^{13}C -Resonanzen in Xanthopterin-Derivaten nützlich sind, sofern die betreffenden Resonanzen sich um mehr als die doppelte Standardabweichung der Regressionsrechnung unterscheiden und falls die ^{13}C -chemischen Verschiebungen zur Hauptsache von der lokalen π -Elektronendichte abhängig sind. Basierend auf diesen Ergebnissen können ausserdem Hinweise dafür gewonnen werden, in welcher Tautomeren-Form die Amino-Gruppe in 7-Stellung von 7-Aminoxanthopterin (II) vorliegt (vgl. Abschnitt 4.4.3.).

4.4.3. Struktur von 7-Aminoxanthopterin

7-Aminoxanthopterin(II) ist nur in starken Basen und Säuren löslich. Deshalb konnte mit 1H -NMR.-Spektroskopie nur an einer in DMSO löslichen Modell-Verbindung gezeigt werden, dass II vermutlich die Amino-Struktur (II) und nicht die Iminodihydro-Struktur (IIa) besitzt.



Mit ^{13}C -NMR.-Spektroskopie sollte dagegen auch im basischen Milieu (1N NaOD) abgeklärt werden können, in welcher Tautomeren-Form II vorliegt, da die ^{13}C -Resonanzfrequenzen des C(7)-Atoms in II und IIm verschieden sein sollten. Dies wird durch Vergleich der ^{13}C -chemischen Ver-

schiebungen von Modell-Verbindungen bestätigt: In Xanthopterin (III) beträgt sie in 1N NaOD für das C(7)-Atom 147,0 ppm [78] und in Leukopterin (IV) 167,9 ppm (vgl. Abschnitt 4.4.2.). Berücksichtigt man den entschirmenden Effekt der Amino-Gruppe [73], so deutet die Lage des ^{13}C -Resonanzsignals des C(7)-Atoms bei 155,3 ppm darauf hin, dass 7-Aminoxanthopterin (II) im basischen Milieu in der Amino-Form vorliegt. Dies wird durch die berechneten ^{13}C -chemischen Verschiebungen von II und IIa bestätigt. Die Berechnung erfolgte nach der im Abschnitt 4.4.1.1. abgeleiteten Gleichung (5).

Von II wurde aufgrund der pK_a -Werte von III [46] das Dianion II^{2-} berechnet. Nimmt man die pK_a -Werte von Leukopterin (IV) [81] zur Grundlage, so könnte IIa in 1N NaOD als ein Gemisch aus Di- und Trianionen vorliegen. Deshalb wurde für IIa sowohl das Dianion II_a^{2-} (deprotoniert an N(3) und N(5)) als auch das Trianion II_a^{3-} (zusätzlich deprotoniert an N(8)) berechnet. Die für das C(7)-Atom von II^{2-} berechnete chemische Verschiebung stimmt gut mit dem experimentellen Wert überein, während diejenige von II_a^{2-} und II_a^{3-} in einem Bereich liegt, den man für die Iminodihydro-Form durch Vergleich mit Leukopterin (IV) erwarten darf (Tabelle 10). Da die Unterschiede zwischen den berechneten Werten von II^{2-} und II_a^{2-} bzw. II_a^{3-} grösser sind als die doppelte Standardabweichung (ca. 6,4 ppm) der Regressionsrechnung, kann mit grosser Sicherheit angenommen werden, dass II im basischen Milieu in der Amino Form vorliegt.

	C(2)	C(4)	C(4a)	C(6)	C(7)	C(8a)
exp.	160,5	172,9	116,2	155,6	155,2	150,7
II^{2-}	165,0	172,8	129,3	160,7	154,8	151,1
II_a^{2-}	165,2	172,6	126,2	163,9	166,9	144,0
II_a^{3-}	161,5	172,6	121,7	165,3	169,4	155,7

Tabelle 10. Experimentelle (1N NaOD) und berechnete ^{13}C -Resonanzfrequenzen (δ -Werte in ppm) von II^{2-} , II_a^{2-} und II_a^{3-} .

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

SPEKTREN: UV./VIS.: Perkin Elmer 552 Spektrometer. ^1H -NMR.: Varian T-60 MHz und Brucker 90 MHz Spektrometer. ^{13}C - und ^{15}N -FT.-NMR.: Varian XL-100-15 (25,2 MHz) Spektrometer. MS.: CEC-21-110B-Spektrometer (Direkteinlass, 70 eV).

SPEKTRALDATEN: UV./VIS..(Lösungsmittel) $\lambda_{\text{max.}}$, $\lambda_{\text{min.}}$, nm(log ϵ) (S=Schulter). ^1H -NMR.(Messfrequenz) (Lösungsmittel) δ -Werte in ppm, relativ zu internem resp. externem Tetramethylsilan (Multiplizität: s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, m=Multiplett, br.=breit; Kopplungskonstante J in Hz., H=Protonen, Zuordnung). ^{13}C -NMR. (Lösungsmittel): δ -Werte in ppm, relativ zu Dioxan ($\delta=67,4$ ppm) (Zuordnung). ^{15}N -NMR. (Lösungsmittel): δ -Werte in ppm, relativ zu $\text{NH}_4^{15}\text{NO}_3$ (Zuordnung).

CHROMATOGRAPHIE: Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Cellulose-CEL-300-UV₂₅₄-Fertigfolien (*Macherey-Nagel*); Produkte sichtbar im UV.-Licht bei 254 bzw. 366 nm; Laufmittel 4proz. Lösung von $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$. Für die Säulenchromatographie wurde DEAE-Sephadex A-25 Ionenaustauscher der Firma *Pharmacia* verwendet.

2. Herstellung von Xanthopterin-7-carbonsäure-monohydrat ($\text{I} \cdot \text{H}_2\text{O}$)

Die Synthese erfolgte nach [7]. Da I Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) enthielt, wurde isomerenfreies I wie folgt erhalten: 100 g trockenes DEAE-Sephadex A-25 wurde in 0,1M Barbitalpuffer bei pH 9 gequollen, in eine Säule mit einem Durchmesser von 4,4 cm gefüllt und mit 0,1M Barbitalpuffer aequilibriert (pH=9), so dass die Säulenhöhe 25 cm betrug. 500 mg (2,1 mmol) I wurden in 250 ml 0,1M Barbitalpuffer bei pH 9 gelöst, wobei das pH sank. Die Korrektur auf pH 9 erfolgte mit 1N NaOH. Von wenig

Ungelöstem wurde abzentrifugiert und die Lösung aufgetragen. Es wurde mit 0,1M Barbitalpuffer (pH = 9) mit linearem Salzgradienten bis 0,5M NaCl eluiert, dabei die grün-gelb fluoreszierende Zone ($\lambda = 366\text{nm}$) in Fraktionen gesammelt und diese mit 1N HCl angesäuert (pH = 2-3), wobei das orange I ausfiel. Abzentrifugieren, waschen mit H_2O , Methanol, Aether und Trocknung ($22^\circ/0,01$ Torr, 12 Std.) ergaben 240 mg (48%) isomerenfreies $\text{I} \cdot \text{H}_2\text{O}$ und 136 mg (27%) verunreinigtes $\text{I}^{16)}$.

^{13}C -NMR. (1N NaOD): 175,6(C(7')); 174,0(C(4)); 161,1, 160,9(C(6) und C(2)); 153,6(C(7)); 147,8(C(8a)); 125,5(C(4a)).

3. Herstellung von 7-Aminoxanthopterin-monohydrat ($\text{II} \cdot \text{H}_2\text{O}$)

Zur gelben Lösung von 500 mg (2,05 mmol) $\text{I} \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 500ml 25proz. NH_3 -Lösung wurden 2,5 g Mangan (IV)oxid (85-90proz.; Merck) gegeben. Es wurde ca. 5 Tage bei 22° gerührt, dann über Hyflo filtriert und mit 25proz. NH_3 -Lösung nachgewaschen. Das schwach gelbe Filtrat wurde bei 30° so lange vom Ammoniak befreit, bis das hellgelbe II auszufallen begann. Filtration, Waschen mit H_2O und Aethanol und Trocknung ($40^\circ/0,01$ Torr, 12 Std.) ergaben 252 mg (58%) $\text{II} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

UV./VIS. (1N NaOH): Max. 355(4,0), 282(3,80), 245(4,21); Min. 305(3,42), 271(3,78). (1N HCl): Max. 361 S(3,97), 348(4,16), 333(4,12), 290,5(3,49), 285,5 S(3,93), 240,5(4,24); Min. 339(4,11), 304(3,80), 266(3,74).

^{13}C -NMR. (1N NaOD): 172,9(C(4)); 160,5(C(2)); 155,6(C(6)); 155,2(C(7)); 150,7(C(8a)); 116,2(C(4a)).

16) Die Reinheit der Fraktionen an I musste wie folgt überprüft werden: Xanthopterin-7-carbonsäure (I) ($R_f = 0,63$) wurde mit Ammoniak gem. exper. Teil 3. zu 7-Aminoxanthopterin (II) ($R_f = 0,17$) umgesetzt. Damit konnte die Abwesenheit von Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) ($R_f = 0,57$) und die Reinheit von I festgestellt werden.

^{15}N -NMR. (FSO_3H): -236,4, -241,9, -248,3, -257,2, -270,0(N(1),N(3),N(5), N(8) und N(7')); -289,3(N(2')).

MS.: 194(M^+ ,100), 166(25), 124(29).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 33,97	H 3,80	N 39,61%
(194,15)	Gef. C 33,24	H 3,55	N 38,76%

4. Herstellung von 7-Aminoxanthopterin (II) aus Xanthopterin (III)

III wurde wie in Abschnitt 3. beschrieben zu II umgesetzt, wobei die analytischen Daten (DC., UV.) mit denjenigen von II aus I übereinstimmen.

5. Herstellung von Leukopterin (IV) durch saure Hydrolyse von 7-Aminoxanthopterin (II)

Eine Aufschlammung von 500 mg (2,4 mmol) II $\cdot$ H_2O in 500ml 1N HCl wurde 20 Std. unter Rückfluss erhitzt (heterogenes Gemisch). Filtration, Waschen mit H_2O , Aethanol und Aether und Trocknung ($80^\circ/0,01$ Torr, 12 Std.) ergaben 405 mg (87%) IV. Zur Reinigung wurden 250 mg IV in 125 ml H_2O durch tropfenweise Zugabe von 1N NaOH bei 90° gelöst und durch Zugabe von 125ml 2N HCl bei 22° wieder ausgefällt. Zentrifugieren, Waschen mit H_2O , Aethanol und Aether und Trocknung ($80^\circ/0,01$ Torr, 12 Std.) ergaben 118mg (47%) IV. Die analytischen Daten (UV.) von IV stimmten mit denjenigen in [83] überein.

^{13}C -NMR. (1N NaOD): 171,1(C(4)); 167,9(C(7)); 160,5, 160,1(C(6) und C(2)); 152,9(C(8a)); 111,7(C(4a)).

6. Herstellung von Leukopterin (IV) durch basische Hydrolyse von
7-Aminoxanthopterin (II)

In 50ml 1N NaOH wurden 100mg (0,47 mmol) II $\cdot$ H₂O 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Ansäuern mit konz. HCl-Lösung fiel IV aus. Aufarbeiten wie oben ergab 81mg (88%) rohes IV. Die analytischen Daten (UV.) stimmten mit denjenigen in [83] überein.

7. Herstellung von 7-Butylaminoxanthopterin-monohydrat (V $\cdot$ H₂O)

500mg (2,05 mmol) I $\cdot$ H₂O wurden in 200 ml Butylamin durch Zugabe von 100ml H₂O gelöst. Zur gelben Lösung wurden 2,5g Mangan (IV)oxid (85-90proz., Merck) gegeben. Es wurde 2 Tage bei 22° gerührt, dann über Hyflo filtriert und mit H₂O nachgewaschen. Das schwach gelbe Filtrat wurde bei 30° so lange von Butylamin befreit, bis das hellgelbe V ausfiel. Filtration, Waschen mit H₂O, Aethanol und Aether ergaben 420mg (76%) V. Zur Reinigung wurden 420mg V in 80ml H₂O durch Zutropfen von 1N NaOH gelöst und mit Aktivkohle während 15 Min. bei 22° gerührt. Filtration und ausfällen von V mit konz. Essigsäure. Zentrifugieren, Waschen mit H₂O, Aethanol und Aether und Trocknung (40°/0,01 Torr, 12 Std.) ergaben 305mg (55%) leicht gelbliches V $\cdot$ H₂O.

UV./VIS. (1N NaOH): Max. 353,5(4,20), 287,0(3,94), 251(4,29);
Min. 309(3,70), 277(3,90), (1N HCl): Max. 367,5(4,08), 350(4,29),
334,5(4,23), 298,5(3,96), 292 S(3,92), 250(4,14); Min. 363(4,07),
340(4,21), 307,5(3,89), 272,5(3,76).

¹H-NMR. (90MHz, d₆-DMSO): 11,33(s, br., N(3)-H und N(5)-H); 8,1(t, br., J=6Hz, N(7')-H); 6,35(s, br., 2 N(2')-H); 3,58-3,28(m, 2 C(9)-H); 1,77-1,12(m, 2 C(10)-H und 2 C(11)-H); 1,05-0,8(m, 3 C(12)-H).

¹³C-NMR. (1N NaOD): 172,7(C(4)); 160,2(C(2)); 155,6(C(6)); 154,1(C(7));
151,9(C(8a)); 114,3(C(4a)); 41,1, 31,4, 20,5, 14,0(C(9), C(10), C(11), C(12)).

MS.: 250(M^+ , 51,2), 222(61,1), 221(38,8), 208(74,9), 207(38,6), 194(100), 43(54,1).

$C_{10}H_{16}O_3N_6$	Ber.	C 44,77	H 6,01	N 31,33%
(268,28)	Gef.	C 45,07	H 5,78	N 31,67%

8. Reaktionsverhalten von Pterin (VI), Pterin-6-carbonsäure (VII), Isoxanthopterin (VIII) und Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX) gegenüber Ammoniak
-

Zur Untersuchung des Reaktionsverhaltens gegenüber Ammoniak wurden für VI, VII und VIII Präparate von *Fluka* verwendet. IX wurde nach [7] hergestellt. Je 2 mg von VI, VII, VIII und IX wurden in 2ml 25proz. NH_3 -Lösung gelöst. Zugabe von 10mg Mangan (IV)oxid (85-90proz, *Merck*) und rühren bei 22°. Auch nach 30 Tagen konnte dünnschichtchromatographisch eine allfällige Reaktion nicht festgestellt werden.

9. Herstellung von 4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin(XIX)
-

Die Darstellung von XIX erfolgte durch Nitrierung von XVIII (*EGA*) nach [84] .

10. Herstellung von N-(2-Amino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl) glycin-aethylester (XX)
-

Die Darstellung von XX erfolgte nach [45] .

11. Herstellung von 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI)

1,2g (4,67 mmol) XX wurden in 60ml CF_3COOH mit 650mg PtO_2 während 3 $\frac{1}{4}$ Std. unter Druck hydriert. Dann wurde unter Vakuum vom Katalysator abfiltriert und in der Stickstoff-Box wie folgt aufgearbeitet:

Ausfällen von XXI aus dem Filtrat durch Zugabe eines Gemisches von 208ml Aether, 25ml Methanol und 1,5ml konz. Salzsäure. Der Rückstand wurde filtriert und mit Aether gewaschen. Trocknung ($60^\circ/0,01$ Torr, 4 Std.) ergab 1,08 g Rohprodukt. Dieses wurde in 110ml H_2O unter Argon suspendiert und das heterogene Gemisch wurde unter Argon während 45 Min. rückflusiert. Dann wurde in der Stickstoff-Box filtriert. Waschen des Rückstandes mit H_2O , Aethanol und Aether und Trocknung ($50^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergaben 635mg (75%) farbloses XXI, welches sich als DC. rein erwies.

$^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CF_3COOH): 2,6(s, $\text{C}(7)\text{H}_2$); 5,3-6,7(br., 2N-H)

$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$	Ber.	C 39,78	H 3,89	N 38,66%
(181,15)	Gef.	C 39,00	H 3,90	N 38,19%

12. Herstellung von ^{13}C -markiertem Glycin-aethylester-hydrochlorid (XXIII*)

950mg (12,65 mmol) zu 90% ^{13}C -markiertes Glycin (XXII*) (Stohler) wurde nach [59] in 7ml abs. Aethanol durch Einleiten von trockenem HCl -Gas bei 70° verestert. Das Reaktionsgemisch wurde bei 30° vom Aethanol befreit. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus siedendem Aethanol gereinigt. Filtration, Waschen mit kaltem Aethanol und Aether und Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergaben 1,3g (77%) XXIII*.

13. Freisetzung von ^{13}C -markiertem Glycin-aethylester (XXIV*)

680mg (4,87 mmol) XXIII* wurden nach [85] in 10ml trockenem CHCl_3 bei 5° suspendiert. Dann wurde während 5 Min. unter Rühren trockener Ammoniak bei 5° eingeleitet und anschliessend weitere 15 Min. gerührt (5°). Der Rückstand wurde abfiltriert und mit trockenem CHCl_3 gewaschen. Das Filtrat wurde bei 25° von CHCl_3 befreit. Der zurückgebliebene Ester XXIV* wurde sofort mit XIX umgesetzt (vgl. nächster Abschnitt).

14. Herstellung von ^{13}C -markiertem N-(2-Amino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)glycin-aethylester (XX**)

XXIV* (vgl. Abschnitt 13.) wurde nach [45] mit 460mg (2,41 mmol) XIX, gelöst in 3,7ml DMF, versetzt und während 17 Std. bei 22° gerührt. Anschliessend wurde 1 Std. auf dem Ölbad (100°) erhitzt. Dann wurden 5ml H_2O zugegeben. Nach dem Abkühlen wurde die ausgefallene Substanz abzentrifugiert und mit H_2O , Aethanol und Aether gewaschen. Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergaben 484mg rohes XX** (39% bezüglich des eingesetzten XXIII*).

15. Herstellung von ^{13}C -markierten 7,8-Dihydroxanthopterin (XXI*)

484mg (1,88 mmol) rohes XX* wurden in 25ml CF_3COOH mit 260mg PtO_2 während 2 Std. unter Druck hydriert. Aufarbeitung und Reinigung erfolgten wie in Abschnitt 11. beschrieben. Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab 243mg (71%) DC. reines XXI*.

^{13}C -NMR. ($\text{NH}_3/\text{D}_2\text{O}^{17}$): 67,4 (C(7)).

17) Alle ^{13}C -NMR.-Spektren in NH_3 -Lösung wurden in einem 4:1 Gemisch aus 25proz. NH_3 -Lösung und D_2O gemessen.

16. Herstellung von ^{13}C -markiertem Xanthopterin (III*)

50mg (0,28 mmol) XXI* wurden in 15ml H_2O durch tropfenweise Zugabe von 1N NaOH gelöst. Während 3 Tagen wurde unter Rühren bei 22° Sauerstoff eingeleitet. Durch Zutropfen von konz. Essigsäure wurde das Produkt ausgefällt. Zentrifugieren, Waschen mit H_2O , Aethanol und Aether und Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergaben 42mg (84%) III*. Die analytischen Daten (UV.) von III* stimmten mit denjenigen in [46] überein.

17. Herstellung von ^{13}C -markiertem 7-Aminoxanthopterin (II*)

30mg (0,165 mmol) XXI* wurden mit 30ml 25proz. NH_3 -Lösung und 150mg Mangan(IV)oxid (85-90proz., *Merck*) während 10 Tagen bei 22° gerührt. Aufarbeitung (wie in Abschnitt 3. beschrieben) ergab 15mg (43%) II*, dessen analytische Daten (UV., DC.) mit jenen in Abschnitt 3. übereinstimmten.

^{13}C -NMR. (1N NaOD): 155,2 (C(7)).

18. Herstellung von ^{13}C -markiertem 7-Butylaminoxanthopterin (V*)

20mg (0,110 mmol) XXI* wurden in 6ml Butylamin durch Zugabe von 3ml H_2O gelöst. Zur Lösung wurden 150mg Mangan(IV)oxid (85-90proz., *Merck*) gegeben und 7 Tage lang wurde bei 22° gerührt. Aufarbeitung und Reinigung (wie in Abschnitt 7. beschrieben) ergaben 6mg (20%) V*, dessen analytischen Daten (UV.) mit jenen von V übereinstimmten.

^{13}C -NMR.(1N NaOD): 154,1 (C(7)).

19. Herstellung von in 7- und 7'-Stellung ^{13}C -markiertem
7-Cyanoxanthopterin (XVII***)

62mg (0,341 mmol) XXI* wurde in 27ml H_2O mit 240mg zu 90% ^{13}C -markiertem KCN (*Stohler*) versetzt und durch Zutropfen von 1N NaOH in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 310mg Mangan(IV)oxid (85-90proz., *Merck*) wurde 10 Tage bei 22° gerührt. Dann wurde über Hyflo filtriert und das Filtrat tropfenweise mit konz. Essigsäure versetzt bis pH 3-4. Das ausgefallene Produkt wurde abzentrifugiert und mit H_2O , Aethanol und Aether gewaschen. Aus dem Zentrifugat und den Waschlösungen konnte durch Einengen weiteres Produkt gewonnen werden, welches abzentrifugiert und mit H_2O , Aethanol und Aether gewaschen wurde.

Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab total 85mg rohes XVII***. 19mg dieses Rohproduktes wurden wie folgt gereinigt: DEAE-Sphadex A-25 wurde in 0,1M Barbitalpuffer (pH = 9) gequollen, in eine Säule mit einem Durchmesser von 2,6cm gefüllt und mit 0,1M Barbitalpuffer (pH = 9) äquilibriert, so dass die Säulenhöhe 28cm betrug. Das Rohprodukt wurde in 60ml 0,1M Barbitalpuffer (pH = 9) gelöst. Wenig Ungelöstes wurde abzentrifugiert. Die Lösung wurde auf die Säule aufgetragen. Es wurde mit 740ml 0,1M Barbitalpuffer (pH = 9) mit linearem Salzgradienten bis 0,5M NaCl eluiert. Die gelb fluoreszierende Zone ($\lambda = 366\text{nm}$) wurde in Fraktionen gesammelt. Die DC. reinen Fraktionen wurden mit konz. Essigsäure angesäuert (pH = 4-5), wobei das orange-rote XVII***ausfiel.

Daraufhin wurde mit Aether ausgeschüttelt, bis die Aetherphase kein Barbitat mehr enthielt. Abzentrifugieren, Waschen mit H_2O , Aethanol und Aether und Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergaben 6mg (32%) XVII***. $2\text{H}_2\text{O}$. Die analytischen Daten (DC., UV.) von XVII*** $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ stimmten mit jenen in [42] überein.

^{13}C -NMR. (1N NaOD): 126,9, 123,1, 119,3, 115,6 (AB-System, $J_{\text{AB}} = 94,4$ Hz, $\delta_{\text{A}} = 118,0$ (C(7')), $\delta_{\text{B}} = 124,5$ (C(7))); 118,0 (C(7') von XVII**).

20. Herstellung von in 7-Stellung ^{13}C -markiertem 7-Cyanoxanthopterin(XVII*)

50mg (0,275 mmol) XXI* wurden in 22ml H_2O mit 194mg KCN versetzt und durch Zutropfen von 1N NaOH in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 310mg Mangan(IV)-oxid (85-90proz., *Merck*) wurde 7 Tage bei 22° gerührt. Aufarbeitung (wie in Abschnitt 19. beschrieben) ergab 61mg rohes XVII*.

^{13}C -NMR. (1N NaOD): 124,5 (C(7)).

21. Herstellung von in 7'-Stellung ^{13}C -markiertem 7-Cyanoxanthopterin (XVII**).

57mg (0,315 mmol) XXI wurden in 25ml H_2O mit 220mg zu 90% ^{13}C -markiertem KCN (*Stohler*) versetzt und durch Zutropfen von 1N NaOH in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 275mg Mangan(IV)oxid (85-90proz., *Merck*) wurde 10 Tage bei 22° gerührt. Aufarbeitung (wie in Abschnitt 19. beschrieben) ergab 75mg rohes XVII**.

^{13}C -NMR. (1N NaOD): 118,0 (C(7')).

22. Herstellung von in 7 und 7'-Stellung ^{13}C -markierter Xanthopterin-7-carbonsäure (I***) und von in 7-Stellung ^{13}C -markiertem Leukopterin (IV*)

60mg rohes XVII*** wurden nach [42] während 15 Min. in 1N NaOH rückflusiert. Nach dem Abkühlen wurde Ungelöstes abzentrifugiert und die Lösung über Watte filtriert. Ansäuern mit konz. HCl-Lösung bis pH 2-3. Das ausgefallene gelbe Produkt wurde zentrifugiert und mit H_2O , Aethanol und Aether gewaschen. Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab 50mg eines Gemisches aus I*** und IV* . Die Trennung dieses Gemisches wurde wie folgt durchgeführt: DEAE-Sephadex A-25 wurde in 0,1M Barbitalpuffer (pH = 9) gequollen, in eine Säule mit einem Durchmesser von 2,6cm gefüllt und mit 0,1M Barbitalpuffer

(pH = 9) äquilibriert, so dass die Säulenhöhe 37cm betrug. Das Gemisch aus I*** und IV* wurde in 60ml 0,1M Barbitalspuffer (pH = 9) gelöst. 19mg Ungelöstes, das IV* stark angereichert enthielt, wurde abzentrifugiert. Die Lösung wurde auf die Säule aufgetragen. Es wurde mit 960ml 0,1M Barbitalspuffer (pH = 9) mit linearem Salzgradienten bis 0,5M NaCl eluiert. Die grün-gelb fluoreszierende Zone ($\lambda = 366\text{nm}$) wurde in Fraktionen gesammelt. Die Aufarbeitung der DC. reinen Fraktionen erfolgte wie in Abschnitt 19. beschrieben. Trocknung ($30^{\circ}/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab 26mg gelbes I***, dessen analytischen Daten (DC., UV.) mit jenen von nach [7] hergestelltem I übereinstimmen.

^{13}C -NMR. (1N NaOD) von rohem IV* : 167,9(C(7)).

^{13}C -NMR. (1N NaOD) von I*** : 177,1, 174,2, 155,0, 152,0 (AB-System, $J_{AB} = 74,6\text{Hz}$, $\delta_A = 153,6(\text{C}(7))$, $\delta_B = 175,6(\text{C}(7'))$); 175,6(C(7')) von I**); 153,6(C(7) von I*).

23. Herstellung von in 7-Stellung ^{13}C -markierter Xanthopterin-7-carbonsäure (I*) und von in 7-Stellung ^{13}C -markiertem Leukopterin (IV*)

55mg rohes XVII* wurden nach [42] während 15 Min. in 1N NaOH rückflusiert. Aufarbeitung und Trennung des Gemisches erfolgte wie in Abschnitt 22. beschrieben. Trocknung ($30^{\circ}/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab 20mg DC.reines I* und 12mg rohes IV*.

^{13}C -NMR. ($\text{NH}_3/\text{D}_2\text{O}$) von I* : 154,3(C(7)).

24. Herstellung von in 7'-Stellung ^{13}C -markierter Xanthopterin-7-carbonsäure (I**)

62mg rohes XVII** wurden nach [42] während 15Min. in 1N NaOH rückflusiert. Aufarbeitung und Reinigung erfolgte wie in Abschnitt 22. beschrieben. Trocknung ($30^{\circ}/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab 17mg DC. reines I**.

^{13}C -NMR. ($\text{NH}_3/\text{D}_2\text{O}$): 175,1(C(7')).

25. Herstellung von N-(2-Amino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)serin-methylester (XXV)

10g L-Serin-methylester-hydrochlorid wurden zermörsert und in 80ml trockenem CHCl_3 bei 5° suspendiert. Dann wurde während 5 Min. unter Rühren trockener Ammoniak bei 5° eingeleitet und anschliessend weitere 15 Min. gerührt (5°). Der Rückstand wurde abfiltriert und mit trockenem CHCl_3 gewaschen. Das Filtrat wurde bei 25° von CHCl_3 befreit. Der zurückgebliebene Ester wurde sofort zu einer Suspension von 3g (15,7 mmol) XIX in 200ml abs. Aethanol gegeben. Beim Erwärmen zum Rückfluss bildete sich zuerst eine klare gelbe Lösung. Dann begann XXV auszufallen. Während 1 Std. wurde weiter rückflusiert. Dann wurde filtriert und mit 100ml Aethanol (-20°) gewaschen. Umkristallisation erfolgte aus 700ml siedendem abs. Aethanol. Nach langsamem Abkühlen auf -20° wurde das Produkt filtriert und mit 100ml Aethanol (-20°) gewaschen. Trocknung ($80^{\circ}/0,01$ Torr, 6 Std.) ergab 3g (70%) DC. reines XXV.

^1H -NMR. (90 MHz, d_6 -DMSO): 10,78 (s, br. N(3)-H); 9,98(d,br. $J=7,5\text{Hz}$, N(4')-H); 7,25 (s,br., 2 N-H); 5,33(t, $J=5,3\text{Hz}$, O-H); 4,95-4,75 (m,CH); 3,95-3,75 (m,CH₂); 3,65 (s,CH₃).

MS.: 273(M^+ , 1,5), 243 (30,3), 225 (29,3), 214 (100), 184 (30,2), 171 (43,7).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_6$	Ber.	C 35,17	H 4,06	N 25,63%
(273,21)	Gef.	C 35,68	H 4,24	N 24,77%

26. Herstellung von 7-Hydroxymethyl-7,8-dihydroxanthopterin (XXVI)

2g (7,32 mmol) XXV wurden mit 660mg PtO_2 in 85ml CF_3COOH während 3 Std. unter Druck hydriert. Nach Filtration des Katalysators unter Vakuum wurde in der Stickstoff-Box wie folgt aufgearbeitet: Das Filtrat wurde mit einem Gemisch aus 354ml Aether, 43ml Methanol und 2,5ml konz. HCl-Lösung versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde filtriert und mit Aether gewaschen. Trocknung ($60^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab 1,75g Rohprodukt. Dieses wurde unter Argon aus 150ml siedendem H_2O umkristallisiert. Filtration in der Stickstoff-Box, Waschen mit H_2O , Aethanol und Aether und Trocknung ($60^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) ergab 1,02g (66%) farbloses und DC.reines XXVI.

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, d_6 -DMSO): 10,25 (s,br., N(3)-H); 8,77 (s,br., N(5)-H); 6,64 (s,br., N(8)-H); 6,13(s,br., 2 N(2')-H); 4,95-4,72(m,0-H); 3,92-3,75 (m,C(7)-H); 3,7-3,45(m,2 C(7')-H).

MS.: 211 (M^+ , 39,2), 181 (89,1), 180 (100), 135 (40,2).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$	Ber.	C 39,81	H 4,30	N 33,15%
(211,18)	Gef.	C 40,11	H 4,64	N 33,06%

27. Oxidation von 7-Hydroxymethyl-7,8-dihydroxanthopterin (XXVI)

120mg (0,57 mmol) XXVI wurden in 30ml H_2O durch Zutropfen von 1N NaOH gelöst. Unter Rühren wurde während 12 Std. Sauerstoff eingeleitet. Anschliessend wurde konz. Essigsäure zugetropft (pH 3-4), wobei gelbes Xanthopterin (III) ausfiel. Zentrifugieren, Waschen mit H_2O , Aethanol und Aether ergaben 85mg (76%) $\text{III} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Reinigung durch Umfällen aus verd. NaOH-Lösung mit konz. Essigsäure. Aufarbeitung wie oben ergab nach Trocknung ($30^\circ/0,01$ Torr, 8 Std.) 58mg (52%) $\text{III} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Die analytischen Daten (UV.) stimmten mit jenen in [46] überein. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und das DC. erwies sich als identisch mit jenem von Xanthopterin (Fluka).

$^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, 1N NaOD): 8,46(s,C(7)-H).

V ANHANG

1. Rechenmethode

1.1. Näherungen in der Quantenchemie

Die Grundlage der quantenchemischen Behandlung eines atomaren oder molekularen Systems ist die zeitabhängige Schrödingergleichung. In Tabelle 11 sind die Näherungen, die man bei der Berechnung eines molekularen Systems verwenden kann, und die daraus resultierenden Methoden aufgeführt [86]¹⁸⁾.

1.2. Semiempirische Methoden

1.2.1. Allgemeines

Bei der Ermittlung von Energie und Wellenfunktion mit Hilfe der Hartree-Fock-Roothaan-Methode besteht das Hauptproblem in der numerischen Berechnung der grossen Zahl von Ein- und Zweielektronenintegralen über die Basisfunktionen. Um auch grössere Moleküle mit vertretbarem Rechenaufwand behandeln zu können, wurde nach Verfahren gesucht, in welchen die Bestimmung der Integrale vereinfacht wird, indem man Teile der Integrale vernachlässigt oder nur näherungsweise berechnet. Die näherungsweise Berechnung von Integralen stellt den zentralen Teil der semiempirischen Rechenmethoden dar.

18) Die einzelnen Methoden sind in [87] ausführlich beschrieben.

Näherungen	Aus den Näherungen resultierende Methoden
1. Vernachlässigung von H_{ext} und H_{int}	Da H nicht explizit von der Zeit abhängt, führt das zur zeitunabhängigen Schrödingergleichung für ein isoliertes Molekül.
2. Born-Oppenheimer-Näherung	Gleichung für die Bewegung der Elektronen in einer fixierten Kernkonfiguration.
3. Antisymmetrisierter Produkansatz von Molekülorbitalen (Slaterdeterminanten)	Hartree-Fock-Verfahren (HF-SCF): 1 Slaterdeterminante, je 2 Spinorbitale haben das gleiche Raumorbital, vernachlässigt die Korrelation von Elektronen mit entgegengesetztem Spin. Verbesserungsmöglichkeiten: a) Linearkombination mehrerer derartiger Mehrelektronenfunktionen (Slaterdeterminanten), Konfigurationswechselwirkung (CI). b) alle Spinorbitale unterscheiden sich auch in den Raumorbitalen, unrestricted Hartree-Fock.
4. Annäherung der Molekülorbitale durch Linearkombination von fixierten Atomorbitalen	HF-SCF-MO-LCAO-Methode, Roothaan-Methode
5. Approximative Behandlung der Elektron-Elektron-Wechselwirkung, Verwendung von experimentellen Daten für Zwischengrößen. Verwendung anpassbarer Parameter.	Semiempirische HF-MO-LCAO-Methoden: a) explizite Berücksichtigung der elektrostatischen Elektronenwechselwirkung: PPP-Theorie, CNDO-Theorie, INDO-Theorie, NDDO-Theorie. b) effektiver 1-Teilchen-Hamiltonoperator, der die Elektronenwechselwirkung implizit enthält und der nur durch seine Matrixelemente definiert ist: Hückel-Methoden (HMO).

Tabelle 11. Quantenchemische Näherungen

Die Theorie von Pariser, Parr und Pople (PPP-Verfahren) hat sich bei der Behandlung von aromatischen Systemen mit expliziter Berücksichtigung der π -Elektronen-Wechselwirkung als äusserst erfolgreich erwiesen [88]. Die darin gemachten Vereinfachungen können für die semiempirischen Theorien unter Berücksichtigung aller Valenzelektronen weitgehend übernommen werden:

1. Nur die Valenzelektronen werden explizit behandelt; die übrigen Elektronen der inneren Schalen gehören zu einem unpolarisierbaren Molekülrumpf.
2. Die Basisfunktionen $\chi_{\mu}(X)$ sind Valenzatomorbitale der einzelnen Atome X , aus denen das Molekül aufgebaut ist.
3. Die Atomorbitale werden als zueinander orthogonal angenommen.
4. Einelektronenintegrale und Rumpfpotential werden semiempirisch bestimmt. Das Rumpfpotential ist eine Summe von Potentialen V_X der einzelnen Atomrümpfe.
5. Je nach Wahl der Parameter erhält man die folgenden Verfahren:
CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap
INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap
NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap

1.2.2. Fock-Matrix und Parametrisierung der CNDO-Rechnungen [87]

Als Basisfunktionen dienen atomare Slater-Orbitale

$$\chi = N \cdot r^{n-1} \exp\left(-\frac{Z^* \cdot r}{n \cdot a_0}\right) \cdot Y(\ell, m)$$

- N : Normierungsfaktor
 n : Hauptquantenzahl des Orbitals χ
 Z^* : effektive Kernladung des Orbitals χ
 a_0 : Bohrscher Radius
 $Y(\ell, m)$: assoziiertes Legendre-Polynom

Die Matrixelemente der Hartree-Fock-Matrix werden nach folgenden Formeln berechnet:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + (P_{AA} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu}) \gamma_{AA} + \sum_{B \neq A} (P_{BB} \gamma_{AB} - V_{AB})$$

(χ_{μ} auf Atom A)

$$F_{\mu\nu} = - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \cdot \gamma_{AA}$$

(χ_{μ} und χ_{ν} auf Atom A, $\mu \neq \nu$)

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB} \cdot S_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \cdot \gamma_{AB}$$

(χ_{μ} auf Atom A, χ_{ν} auf Atom B)

P_{AA} ist die totale Valenzelektronendichte auf Atom A

$$P_{AA} = \sum_{\mu \text{ auf A}} P_{\mu\mu}, \quad P_{\sigma\nu} = 2 \sum_{j=1}^{\text{occ}} c_{j\nu}^* c_{j\sigma}$$

Die Werte von $U_{\mu\mu}$ und γ_{AA} sind in Tabelle 12 angegeben. Die nicht-diagonalen Elemente werden nach folgenden Formeln berechnet:

$$\gamma_{AB} = \gamma_{AB}^{\text{th}} - \underbrace{\alpha \cdot \exp(-\eta R_{AB}^n)}_{\text{Korrekturfaktor}}$$

γ_{AB}^{th} ist das aus den Basisfunktionen berechnete Integral, wobei in der CNDO-Methode infolge der Invarianz bezüglich Drehung des Koordinatensystems nur s-Orbitale verwendet werden. Der Korrekturfaktor sorgt dafür,

dass für kleine Abstände zwischen den Zentren ($R_{AB} \rightarrow 0$) der Wert aus der "charged sphere approximation" von Pariser und Parr [89], für $R \rightarrow \infty$ der theoretische Wert herauskommt. α ist die Differenz zwischen theoretischem und semiempirischen Einzentrenintegral. Falls A und B verschiedenartige Atome sind, so wird das arithmetische Mittel der semiempirischen Einzentrenintegrale genommen.

$$n = 1.80; \quad \eta = 0.71 \text{ \AA}^{-n} = 0.226 \text{ au}^{-n}$$

$$V_{AB} = Z_B \cdot \gamma_{AB}$$

Z_B : Rumpfladung des Atoms B

$$\beta_{AB} = \frac{\beta_A' + \beta_B'}{2 R_{AB}}$$

R_{AB} : Abstand zwischen den Atomen A und B

Die Werte für β' sind in Tabelle 12 angegeben.

Atom	Z^*	U_{ss} [eV]	U_{pp} [eV]	γ_{AA} [eV]	β_A' [eV·Å]
H	1.20	- 13.595	-	12.848	-12.959
C	3.25	- 50.586	-41.530	10.333	-17.551
N	3.90	- 70.093	-57.848	11.308	-21.060
O	4.55	-101.306	-84.284	13.907	-24.568

Tabelle 12 Parameter zu den CNDO-Rechnungen

1.3. Computerprogramme

Die Koordinaten der gerechneten Verbindungen wurden mit Hilfe eines Standard-Koordinaten-Programmes berechnet. Die Gesamtladungs-, π -Elektronen- und Grenzorbitaldichten wurden mit dem CNDO-Verfahren bestimmt [21]. Die Rechnungen wurden mit dem FORTRAN-Programm von Kuhn [87] unter Verwendung seines Parametersatzes ausgeführt (vgl. Abschnitt 1.2.2.). Die graphische Darstellung der SCF-Molekülorbitale erfolgte mit dem PLOT-Programm von Haselbach und Schmelzer, wobei die Durchmesser der Kreise den MO-Koeffizienten proportional sind [90].

2. Resultate der CNDO-Rechnungen

In den Tabellen 13 bis 28 sind die mit der CNDO-Methode berechneten Gesamtladungs-¹⁹⁾, π -Elektronen-²⁰⁾ und LUMO-Dichten²¹⁾ zusammengestellt.

-
- 19) Gesamtladungsdichte am Atom i = Rumpfladung am Atom i
- Valenzelektronendichte am Atom i.

Die Gesamtladung ist in der Einheit Elementarladung angegeben. Die Gesamtladungsdichten der Verbindungen I^{3-} , III^+ , III^{2-} , XIV und XXVIII⁻ stammen aus [23].

- 20) π -Elektronendichte am Atom i = $\sum_n^{bes} 2(C_n^{(\pi)})^2$ [34]

- 21) LUMO-Dichte am Atom i = $2(C_i^{(LUMO)})^2$ [28]

Die LUMO-Dichte entspricht der Grenzorbitaldichte für den Fall einer Reaktion des Moleküls mit einem Nucleophil (vgl. theor. Teil).

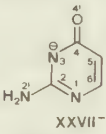
 XXVII ⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,570	1,482	0,068
C(2)	+0,502	0,739	0,178
N(3)	-0,643	1,498	0,252
C(4)	+0,526	0,696	0,158
C(5)	-0,378	1,238	0,360
C(6)	+0,223	0,856	0,890
N(2')	-0,307	1,846	0,026
O(4')	-0,564	1,646	0,068
C(5)-H	+0,027		
C(5)-H	-0,031		
N(2')-H	+0,096		
N(2')-H	+0,117		

Tabelle 13. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichten des Anions von Isocytosin (XXVII⁻).

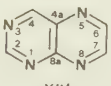
 XIV	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,304	1,094	0,168
C(2)	+0,284	0,802	0,046
N(3)	-0,307	1,240	0,174
C(4)	+0,202	0,807	0,386
C(4a)	-0,037	1,095	0,024
N(5)	-0,166	1,183	0,418
C(6)	+0,070	1,034	0,150
C(7)	+0,120	0,913	0,290
N(8)	-0,221	0,900	0,314
C(8a)	+0,267	0,777	0,028
C(2)-H	+0,020		
C(4)-H	+0,018		
C(6)-H	+0,017		
C(7)-H	+0,037		

Tabelle 14. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte von Pteridin (XIV).

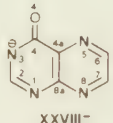
 XXVIII ⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,505	1,412	0,024
C(2)	+0,337	0,772	0,084
N(3)	-0,573	1,438	0,002
C(4)	+0,481	0,716	0,110
C(4a)	-0,122	1,068	0,148
N(5)	-0,166	1,034	0,602
C(6)	-0,023	1,042	0,142
C(7)	+0,102	0,932	0,306
N(8)	-0,297	1,153	0,480
C(8a)	+0,327	0,844	0,016
O(4')	-0,505	1,590	0,086
C(2)-H	-0,022		
C(6)-H	-0,012		
C(7)-H	-0,022		

Tabelle 15. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Anions von 4-Oxo-3,4-dihydropteridin (XXVIII⁻).

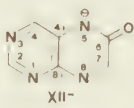
 XII ⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,343	1,204	0,219
C(2)	+0,221	0,907	0,011
N(3)	-0,380	1,246	0,243
C(4)	+0,134	0,894	0,473
C(4a)	+0,059	0,965	0,007
N(5)	-0,526	1,466	0,115
C(6)	+0,415	0,753	0,046
C(7)	+0,025	0,868	0,462
N(8)	-0,279	1,151	0,192
C(8a)	+0,221	0,917	0,190
O(6')	-0,521	1,629	0,041
C(2)-H	-0,016		
C(4)-H	+0,006		
C(7)-H	-0,017		

Tabelle 16. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Anions von 6-Oxo-5,6-dihydropteridin (XII⁻).

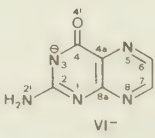
 VI ⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,614	1,542	0,004
C(2)	+0,532	0,730	0,036
N(3)	-0,681	1,551	0,006
C(4)	+0,520	0,710	0,084
C(4a)	-0,141	1,064	0,220
N(5)	-0,178	1,041	0,584
C(6)	-0,011	1,042	0,086
C(7)	+0,082	0,938	0,366
N(8)	-0,300	1,171	0,512
C(8a)	+0,350	0,828	0,020
N(2')	-0,274	1,839	0,008
O(4')	-0,464	1,545	0,074
N(2')-H	+0,104		
N(2')-H	+0,112		
C(6)-H	-0,017		
C(7)-H	-0,021		

Tabelle 17. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Anions von Pterin (VI⁻).

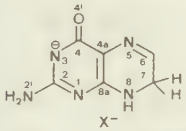
 X ⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,602	1,521	0,040
C(2)	+0,521	0,730	0,144
N(3)	-0,651	1,528	0,030
C(4)	+0,535	0,703	0,024
C(4a)	-0,291	1,322	0,006
N(5)	-0,150	0,993	0,670
C(6)	-0,043	0,998	0,722
C(7)	+0,117	0,080	0,000
N(8)	-0,303	1,675	0,062
C(8a)	+0,423	0,740	0,276
N(2')	-0,296	1,843	0,024
O(4')	-0,528	1,633	0,012
N(2')-H	+0,105		
N(2')-H	+0,110		
C(6)-H	-0,001		
C(7)-H	-0,020		
C(7)-H	-0,025		
N(8)-H	+0,100		

Tabelle 18. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Anions von 7,8-Dihydropterin (X⁻).

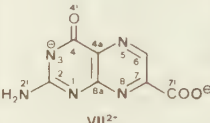
 VII ²⁻	Gesamtladungs- dichte	π-Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,624	1,529	0,014
C(2)	+0,517	0,745	0,036
N(3)	-0,720	1,556	0,010
C(4)	+0,525	0,698	0,118
C(4a)	-0,150	1,095	0,186
N(5)	-0,248	1,084	0,500
C(6)	+0,031	0,985	0,088
C(7)	+0,013	0,867	0,352
N(8)	-0,278	1,158	0,478
C(8a)	+0,327	0,840	0,702
N(2')	-0,305	1,856	0,006
O(4')	-0,516	1,575	0,078
C(7')	+0,486	0,697	0,050
C(7')OO ⁻	-0,633	1,669	0,038
C(7')OO ⁻	-0,609	1,645	0,044
N(2')-H	+0,096		
N(2')-H	+0,102		
C(6)-H	-0,013		

Tabelle 19. Gesamtladungs-, π-Elektronen- und LUMO-Dichte des Dianions von Pterin-7-carbonsäure (VII²⁻).

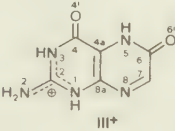
 III ⁺	Gesamtladungs- dichte	π-Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,148	1,625	0,042
C(2)	+0,471	0,745	0,009
N(3)	-0,255	1,617	0,037
C(4)	+0,423	0,764	0,232
C(4a)	-0,073	1,080	0,271
N(5)	-0,120	1,635	0,170
C(6)	+0,351	0,769	0,035
C(7)	+0,134	0,838	0,535
N(8)	-0,174	1,150	0,196
C(8a)	+0,177	0,980	0,222
N(2')	-0,137	1,725	0,004
O(4')	-0,214	1,414	0,197
O(6')	-0,279	1,477	0,051
N(2')-H	+0,153		
N(2')-H	+0,147		
C(7)-H	+0,076		
N(3)-H	+0,159		
N(5)-H	+0,148		
N(1)-H	+0,161		

Tabelle 20. Gesamtladungs-, π-Elektronen- und LUMO-Dichte des Kations von Xanthopterin (III⁺).

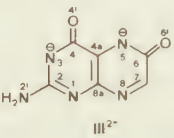
 III ²⁻	Gesamtladungs- dichte	π-Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,648	1,524	0,034
C(2)	+0,503	0,770	0,036
N(3)	-0,740	1,557	0,018
C(4)	+0,522	0,698	0,162
C(4a)	-0,065	1,030	0,182
N(5)	-0,485	1,367	0,318
C(6)	+0,388	0,784	0,040
C(7)	-0,069	0,991	0,602
N(8)	-0,306	1,143	0,482
C(8a)	+0,251	0,968	0,008
N(2')	-0,324	1,868	0,006
O(4')	-0,530	1,584	0,094
O(6')	-0,632	1,716	0,022
N(2')-H	+0,089		
N(2')-H	+0,098		
C(7)-H	-0,051		

Tabelle 21. Gesamtladungs-, π-Elektronen- und LUMO-Dichte des Dianions von Xanthopterin (III²⁻).

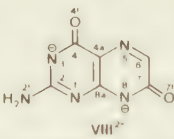
 VIII ²⁻	Gesamtladungs- dichte	π-Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,643	1,526	0,018
C(2)	+0,512	0,750	0,140
N(3)	-0,742	1,561	0,000
C(4)	+0,530	0,694	0,134
C(4a)	-0,239	1,222	0,028
N(5)	-0,195	1,054	0,656
C(6)	-0,143	1,076	0,464
C(7)	+0,447	0,732	0,140
N(8)	-0,588	1,457	0,218
C(8a)	+0,416	0,784	0,050
N(2')	-0,320	1,863	0,020
O(4')	-0,555	1,604	0,066
C(7')	-0,620	1,684	0,064
N(2')-H	+0,091		
N(2')-H	+0,098		
C(6)-H	-0,046		

Tabelle 22. Gesamtladungs-, π-Elektronen- und LUMO-Dichte des Dianions von Isoxanthopterin (VIII²⁻).

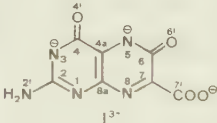
	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1) C(2) N(3) C(4) C(4a) N(5) C(6) C(7) N(8) C(8a) N(2') O(4') O(6') C(7') C(7')OO⁻ C(7')OO⁻ N(2')-H N(2')-H	-0,644 +0,478 -0,773 +0,517 -0,062 -0,568 +0,411 -0,083 -0,288 +0,227 -0,349 -0,577 -0,605 +0,493 -0,705 -0,644 +0,082 +0,089	1,498 0,794 1,560 0,694 1,046 1,432 0,754 0,903 1,148 0,971 1,882 1,611 1,684 0,680 1,681 1,662	0,050 0,032 0,022 0,202 0,146 0,230 0,026 0,496 0,396 0,032 0,004 0,098 0,018 0,110 0,068 0,070

Tabelle 23. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Trianions von Xanthopterin-7-carbonsäure (I^{3-}).

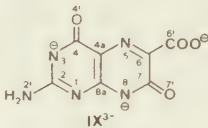
 IX ³⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1) C(2) N(3) C(4) C(4a) N(5) C(6) C(7) N(8) C(8a) N(2') O(4') C(6') C(6')O ⁻ C(6')O ⁻ O(7') N(2')- H N(2')- H	-0,666 +0,496 -0,777 +0,526 -0,253 -0,178 -0,155 +0,461 -0,658 +0,415 -0,348 -0,579 +0,504 -0,699 -0,665 -0,595 +0,082 +0,090	1,518 0,768 1,564 0,689 1,226 1,062 0,990 0,769 1,490 0,795 1,877 1,619 0,676 1,684 1,674 1,657	0,054 0,260 0,010 0,142 0,002 0,528 0,376 0,076 0,144 0,060 0,030 0,062 0,100 0,058 0,056 0,042

Tabelle 24. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Trianions von Isoxanthopterin-6-carbonsäure (IX³⁻).

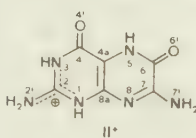
 II*	Gesamtladungs- dichte	$\pi\pi^*$ -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte ²²⁾
N(1)	-0,153	1,649	0,058
C(2)	+0,467	0,762	0,014
N(3)	-0,257	1,673	0,026
C(4)	+0,436	0,781	0,282
C(4a)	-0,150	1,187	0,166
N(5)	-0,123	1,670	0,137
C(6)	+0,335	0,797	0,082
C(7)	+0,304	0,780	0,464
N(8)	-0,363	1,390	0,064
C(8a)	+0,257	0,951	0,274
N(2')	-0,139	1,746	0,002
O(4')	-0,237	1,422	0,204
O(6')	-0,295	1,464	0,080
N(7')	-0,143	1,728	0,148
N(2')-H	+0,150		
N(2')-H	+0,151		
N(3)-H	+0,157		
N(5)-H	+1,149		
N(7')-H	+0,149		
N(7')-H	+0,145		
N(1)-H	+0,159		

Tabelle 25. Gesamtladungs-, $\pi\pi^*$ -Elektronen- und LUMO-Dichte des Kations von 7-Aminoxanthopterin (II^+).

22) Das zweitunterste unbesetzte $\pi\pi^*$ -MO wurde als Grenzorbital betrachtet (vgl. dazu Kapitel III Abschnitt 1.2.1.1.).

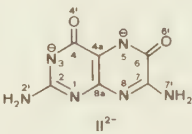
 II ²⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,645	1,521	0,034
C(2)	+0,501	0,772	0,038
N(3)	-0,739	1,555	0,012
C(4)	+0,532	0,700	0,152
C(4a)	-0,125	1,102	0,112
N(5)	-0,472	1,396	0,314
C(6)	+0,348	0,812	0,124
C(7)	+0,185	0,866	0,612
N(8)	-0,437	1,305	0,358
C(8a)	+0,301	0,900	0,008
N(2')-H	-0,324	1,869	0,006
O(4')	-0,539	1,597	0,078
O(6')	-0,622	1,713	0,056
N(7')	-0,333	1,862	0,096
N(2')-H	+0,089		
N(2')-H	+0,098		
N(7')-H	+0,103		
N(7')-H	+0,079		

Tabelle 26. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Dianions von 7-Aminoxanthopterin (II²⁻).

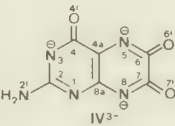
	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	23) LUMO-Dichte
N(1)	-0,669	1,497	0,188
C(2)	+0,467	0,804	0,360
N(3)	-0,789	1,561	0,003
C(4)	+0,516	0,702	0,313
C(4a)	-0,167	1,182	0,000
N(5)	-0,574	1,473	0,138
C(6)	+0,322	0,776	0,228
C(7)	+0,377	0,722	0,308
N(8)	-0,687	1,523	0,080
C(8a)	+0,363	0,868	0,023
N(2')	-0,365	1,889	0,036
O(4')	-0,621	1,649	0,111
O(6')	-0,684	1,707	0,086
O(7')	-0,650	1,645	0,125
N(2')-H	+0,076		
N(2')-H	+0,085		

Tabelle 27. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichte des Trianions von Leukopterin (IV^{3-}).

23) Das LUMO ist ein n^*/σ^* -MO. Da der Unterschied zum nächsten unbesetzten π^* -MO nur 0,17eV beträgt, wurde dieses als Grenzorital betrachtet (vgl. dazu Kapitel III Abschnitt 1.2.1.1.).

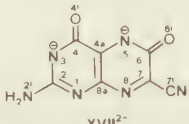
 XVII ²⁻	Gesamtladungs- dichte	π -Elektronen- dichte	LUMO-Dichte
N(1)	-0,636	1,529	0,014
C(2)	+0,510	0,763	0,020
N(3)	-0,728	1,558	0,014
C(4)	+0,522	0,702	0,092
C(4a)	-0,052	0,997	0,216
N(5)	-0,456	1,362	0,256
C(6)	+0,398	0,783	0,002
C(7)	-0,031	1,034	0,398
N(8)	-0,265	1,113	0,518
C(8a)	+0,243	0,967	0,000
N(2')	-0,313	1,863	0,004
O(4')	-0,511	1,570	0,068
O(6')	-0,586	1,696	0,002
C(7')	+0,176	0,829	0,162
C(7')N	-0,463	1,227	0,236
N(2')-H	+0,093		
N(2')-H	+0,101		

Tabelle 28. Gesamtladungs-, π -Elektronen- und LUMO-Dichten des Dianions von 7-Cyanoxanthopterin (XVII²⁻).

VI ZUSAMMENFASSUNG

7-Aminoxanthopterin konnte durch Umsetzen von Xanthopterin und Xanthopterin-7-carbonsäure mit Ammoniak erhalten werden. Die Anwendung der Grenzorbtal-Methode auf diese Reaktionen trug zum Verständnis des unterschiedlichen Reaktionsverhaltens von Pterinen gegenüber Ammoniak bei. Die Grenzorbtaldichten wurden mit der CNDO-Methode berechnet. Mit Hilfe von ^{13}C -markierten Xanthopterinen konnte ein Beitrag zur Struktur und zum Mechanismus der Bildung von 7-Aminoxanthopterin geleistet werden. Durch die ^{13}C -FT.-NMR.-Spektren der markierten Verbindungen liessen sich ausserdem Zuordnungen von ^{13}C -Resonanzen in Xanthopterin-Derivaten bestätigen, welche aufgrund der Korrelation zwischen ^{13}C -NMR.-Daten und den π -Elektronendichten in ungesättigten Stickstoff-Hetrocyclen erfolgten. Die Berechnung der π -Elektronendichten wurde ebenfalls mit der CNDO-Methode durchgeführt.

VII LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W.Pfleiderer, Angew. Chem. 75,993(1963).
- [2] F.G.Hopkins, Nature 40,335 (1889); Proc.chem.Soc. London, Abstr.5, 117(1889); Nature 45,197(1891); Proc.Roy.Soc. London, Ser.B 57,5 (1895).
- [3] H.Wieland & Cl.Schöpf, Ber.Deut.Chem.Ges. 58,2178 (1925).
- [4] Cl.Schöpf & H.Wieland, Ber.Deut.Chem.Ges. 59, 2067 (1926).
- [5] R.Purrmann, Liebigs Ann.Chem. 544,182(1940).
- [6] R.Purrmann, Liebigs Ann.Chem. 546,98 (1940).
- [7] R.Purrmann, Liebigs Ann.Chem. 548,284(1941).
- [8] H.Wieland, H.Metzger, Cl.Schöpf & M.Bülow, Liebigs Ann.Chem. 507,261 (1933).
- [9] Cl.Schöpf & R.Reichert, Liebigs Ann.Chem. 548,83(1941).
- [10] M.Viscontini & H.Stierlin, Hev.46,51(1962).
- [11] R.L.Blakely, "The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines", Wiley, New York 1969.
- [12] A.Albert, D.J.Brown & H.C.S.Wood, J.Chem.Soc., 2066 (1956).
- [13] A.Albert, D.J.Brown & G.Cheeseman, J.Chem.Soc., 4219(1952).
- [14] E.C.Taylor & C.K.Cain, J.Am.Chem.Soc. 71, 2538 (1949).
- [15] A.Nagel, H.C. van der Plas & A.van Veldhuizen, Rec.Trav.Chim. 94, 45(1975).
- [16] A.Albert, J.Chem.Soc., 2690 (1955).
- [17] A.Stuart, H.C.S.Wood & D.Duncan, J.Chem.Soc.(C),285(1966).
- [18] K.Baumgartner & J.H.Bieri, "Chemistry and Biology of Pteridines", Elsevier/North Holland, New York, Amsterdam und Oxford 1979, S.7.
- [19] K.Baumgartner & J.H.Bieri, Helv. 63,1805(1980).
- [20] J.A.Pople, D.P.Santry & G.A.Segal, J.Chem.Phys. 43,120 (1965).
- [21] J.A.Pople & O.L.Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill, New York 1970.

- [22] J.H.Bieri & R.E.Geiger, *Helv.* 58,1201(1975).
- [23] K.Baumgartner, Diplomarbeit, Universität Zürich 1977.
- [24] S.Glasstone, K.J.Laidler & H.Eyring, "The Theory of Rate Process". McGraw-Hill, New York 1941.
- [25] R.B.Woodward & R.Hoffmann, "Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie", Verlag Chemie, Weinheim 1970.
- [26] R.F.Hudson, *Angew.Chemie* 85,63(1973).
- [27] I.Fleming, "Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen", Verlag Chemie, Weinheim, New York 1979.
- [28] K.Fukui, "Theory of Orientation and Stereoselection", Springer, Berlin 1975.
- [29] M.J.S.Dewar & R.C.Dougherty, "The PMO Theory of Organic Chemistry", Plenum Press, New York 1975.
- [30] C.A.Coulson & H.C.Longuet-Higgins, *Proc.Roy.Soc.A.* 192,16 (1947).
- [31] G.Klopman, *J.Am.Chem.Soc.* 90,223(1968).
- [32] L.Salem, *J.Am.Chem.Soc.* 90,543(1968).
- [33] H.Decker & A.Kaufmann, *J.prakt.Chem.* 84,436(1911); R.E.Lyle & P.S.Anderson, *Adv.Heterocyclic Chem.* 6,45 (1970); K.Ziegler & H.Zeiser *Chem. Ber.*63,1847(1930); M.Freund, *Chem.Ber.* 37,4666(1904).
- [34] E.Heilbronner & H.Bock, "Das HMO-Modell und seine Anwendungen", Verlag Chemie, Weinheim 1968.
- [35] A.Streitwieser, "MO Theory for Organic Chemists", S.135, Wiley & Sons, London, New York 1961.
- [36] E.M.Kosower, *J.Am.Chem.Soc.* 78,3497(1956); W.von E.Doering & W.E.McEwen, *ibid.* 73,2104(1951).
- [37] W.P.K.Girke, *Chem.Ber.*112,1(1979).
- [38] T.J.O'Donnell, P.R. Le Breton & L.L.Shipman, *J.Phys.Chem.* 82,343 (1978).
- [39] R.E.Christofferson, *Adv.Quantum Chem.*6,333(1972).
- [40] R.E.Christofferson et al., *J.Am.Chem.Soc.* 95,8526 (1973).

- [41] A.L.Poglotti & D.V.Santi, Biochem.13,456(1974); D.V.Santi & T.T.Sakai, Biochem.10,3598(1971); R.J.Langenbach, P.V.Danenberg & C.Heidelberger, Biochem.Biophys.Res.Comm. 48,1565(1972).
- [42] Th.Wechsler, Diplomarbeit, Universität Zürich 1981.
- [43] W.Schwotzer, J.H.Bieri, M.Viscontini & W.von Philipsborn, Helv.61, 2108(1978).
- [44] J.P.Geerts, H.C.van der Plas & A.van Veldhuizen, Org.Magn.Res. 7, 86(1975).
- [45] W.Pfleiderer, Chem.Ber. 107,785(1974).
- [46] Y.Inoue & D.O.Perrin, J.Chem.Soc., 2600(1962).
- [47] W.Pfleiderer & M.Ruckwied, Chem.Ber. 95,1591(1962).
- [48] W.Pfleiderer, W.Liedek, E.Lohrmann & M.Ruckwied, Chem.Ber. 93, 2015(1960).
- [49] W.Pfleiderer & M.Ruckwied, Chem.Ber. 94,1(1961).
- [50] E.L.Stokstad et al., J.Am.Chem.Soc. 70,5 (1948).
- [51] J.M.Whiteley & F.M.Huennekens, Biochemistry 6, 2620(1967).
- [52] A.Albert, J.Chem.Soc.Perkin I, 2630(1973).
- [53] F.Korte, Chem.Ber. 87,1062(1954).
- [54] W.Pfleiderer, E.Liedek & M.Ruckwied 95,755(1962).
- [55] W.R.Boon & T.Leigh, J.Chem.Soc., 1497(1951).
- [56] A.Stuart & H.C.S.Wood, J.Chem.Soc., 4186(1963).
- [57] H.Zondler, H.S.Forrest & J.M.Lagowski, J.Heterocycl.Chem.4,12(1967).
- [58] E.C.Taylor & A.J.Cocuzza, J.Org.Chem. 44,302(1979).
- [59] H.W.Bond, J.Biol.Chem. 175,531(1948).
- [60] Houben-Weyl-Müller, "Methoden der organischen Chemie", Bd.11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958, S.356.
- [61] M.Viscontini & M.Piroux, Helv. 45,1000(1962).
- [62] B.D.Sharma & J.F.McConnell, Acta Cryst. 19,797(1965).
- [63] Ch.D.Shirell & D.E.Williams, J.Chem.Soc.Perkin II,40(1975).

- [64] J.H.Bieri, *Helv.*60,2303(1977).
- [65] J.H.Bieri, W.P.Hummel & M.Viscontini, *Helv.* 59,2374(1976).
- [66] P.J.Wheatley, "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry", Vol.V, Academic Press, New York, London 1971.
- [67] J.M.Broomhead, *Acta Cryst.* 4,92(1951).
- [68] P.Debye & P.Scherrer, *Phys.Z.* 19,474(1918).
- [69] Ph.Coppens, *Angew.Chem.* 89,33 (1977).
- [70] W.D.S.Motherwell, "PLUTO, a Programm for Plotting Molecular and Crystal Structures", University Chemical Laboratory, Cambridge, England.
- [71] Ph.Coppens & E.D.Stevens, *Adv.Quantum Chem.* 10,1(1977).
- [72] M.Karplus & J.A.Pople, *J.Chem.Phys.*38,2803(1963).
- [73] U.Ewers, H.Günther & L.Jaenicke, *Chem.Ber.* 107,3275(1974).
- [74] J.B.Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Kap.7,Academic Press, New York 1972.
- [75] R.J.Pugmire, D.M.Grant, M.J.Robins & R.K.Robins, *J.Am.Chem.Soc.*91, 6381(1969).
- [76] U.Ewers, H.Günther & L.Jaenicke, *Chem.Ber.* 107,876(1974).
- [77] J.E.Bloor & D.L.Breen, *J.Am.Chem.Soc.* 89,6835(1967).
- [78] G.Müller & W.von Philipsborn, *Helv.*56,2680(1973).
- [79] U.Ewers, H.Günther & L.Jaenicke, *Chem.Ber.* 106,3951(1973).
- [80] H.Günther & G.Jikeli, *Chem.Ber.* 106,1863(1973).
- [81] W.Pfleiderer & M.Ruckwied, *Chem.Ber.* 94,118(1961).
- [82] E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl & W.Simon, "Tabellen zur Struktur-
aufklärung organischer Verbindungen", Springer, Berlin 1976.
- [83] M.Viscontini, *Helv.*40,586(1957).
- [84] W.Pfleiderer & H.Walter, *Liebigs Ann.Chem.* 677,113(1964).
- [85] M.Viscontini, *C.R.Acad.Sci., Paris* 220,832(1945).
- [86] Y.Oehrn & J.L.Calais, *Svensk Kemisk Tidskrift* 79,229(1967).

- [87] J.Kuhn, "Semiempirische Berechnung des Elektronenspektrums kleiner organischer Moleküle unter Berücksichtigung aller Valenzelektronen", Dissertation, Universität Zürich 1971.
- [88] R.Parr, "Quantum Theory of Molecular Electronic Structure", W.A.Benjamin Inc., New York-Amsterdam 1964.
- [89] R.Pariser & R.G.Parr, J.Chem.Phys. 21,466,767(1953).
- [90] E.Haselbach & A.Schmelzer, Helv. 54,1299(1971).
- [91] H.Günther, "NMR-Spektroskopie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972, S.78.
- [92] F.W.Wehrli & T.Wirthlin, "Interpretation of Carbon-13-NMR Spectra", Heiden, London, New York, Rheine 1976, S.24.
- [93] A.Saika & C.P.Slichter, J.Chem.Phys. 22, 26(1954).

CURRICULUM VITAE

Am 6. August 1949 wurde ich, Konrad Theodor Baumgartner, in Zürich als Bürger von Winterthur (ZH) und Oensingen (SO) geboren. Nach Primarschule und 3 Jahren Sekundarschule in Küsnacht (ZH) trat ich 1969 in die Kantonale Handelsschule in Zürich ein. Im Herbst 1969 schloss ich mit der Handelsmatur ab. Anschliessend begann ich mit dem Chemiestudium an der Universität Zürich. Im Sommer 1977 erlangte ich das Diplom in Organischer Chemie. Daraufhin arbeitete ich an der Dissertation, deren experimentellen Teil ich im November 1980 abschloss. Sowohl die Diplomarbeit als auch die Dissertation standen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Viscontini und von Herrn Dr. J. H. Bieri. Vom April 1976 bis April 1981 war ich als Assistent im Chemiepraktikum für Mediziner angestellt.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen, Praktika und Übungen bei folgenden Professoren und Dozenten:

A. Dreiding, E. Dubler, C. H. Eugster, H. Fischer, H. J. Hediger, H. Heimgartner, W. Heinzelmann, M. Hesse, W. Kündig, F. Laves, H. Labhart, W. Ludwig, V. Meyer, H. R. Oswald, W. von Philipsborn, H. Schmid, H. Staub, M. Viscontini, B. van der Waerden, G. Wagnière, F. Waldner und H. Werner.

